

**Tabletten aus Papier**  
*– tablets made from paper –*  
**zur oralen Applikation schwerlöslicher**  
**Wirkstoffe**

Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von  
**Florian Stumpf**  
aus Schwalmstadt

Marburg/Lahn 2019

Erstgutachter: Prof. Dr. Cornelia M. Keck

Zweitgutachter: Prof. Dr. Udo Bakowsky

Eingereicht am: 14.05.2019

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2019

Hochschulkennziffer: 1180

Diese Arbeit entstand unter der Leitung von Prof. Dr. Cornelia M. Keck im Fachbereich Pharmazie am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Philipps-Universität Marburg.

# Eidesstaatliche Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Tabletten aus Papier – *tablets made from paper* – zur oralen Applikation schwerlöslicher Wirkstoffe“

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe. Alle vollständig oder sinngemäß übernommenen sind Zitate und als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinem sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den 14.05.2019

---

Florian Stumpf

Für Isabell

Für meine Eltern

Für meine Familie



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
1    Einleitung.....	1
1.1    Schwerlösliche Wirkstoffe.....	1
1.2    Erhöhung der Bioverfügbarkeit durch galenische Ansätze .....	3
1.3    SmartFilms®-Technologie.....	4
1.4    Kristallinitätsuntersuchungen .....	6
1.4.1    Dynamische Differenzkalorimetrie .....	6
1.4.2    Röntgen-Pulverdiffraktometrie.....	8
1.5    Tabletten .....	10
1.5.1    Herstellung .....	11
1.5.2    Charakterisierung gemäß Europäischem Arzneibuch .....	11
2    Zielsetzung.....	13
3    Materialien und Methoden .....	14
3.1    Materialien.....	14
3.1.1    Papiermaterialien.....	14
3.1.2    Coffein.....	16
3.1.3    Rutin.....	17
3.1.4    Wasser.....	18
3.1.5    Weitere Materialien.....	19
3.2    Methoden.....	22
3.2.1    Präparation der Papiermaterialien .....	22
3.2.2    Herstellung von smartFilms® .....	22
3.2.3    Herstellung von Tabletten.....	23
3.2.3.1    Manuelle Produktion von Tabletten .....	23

3.2.3.2	Automatisierte Produktion von Pellets und Pulver zu Tabletten .....	24
3.2.4	Charakterisierung von Tabletten gemäß Europäischem Arzneibuch .....	24
3.2.4.1	Gleichförmigkeit der Masse .....	24
3.2.4.2	Gleichförmigkeit des Gehalts .....	25
3.2.4.3	UV/Vis-Spektroskopie.....	25
3.2.4.4	Bruchfestigkeit.....	25
3.2.4.5	Friabilität .....	26
3.2.4.6	Zerfallsprüfung .....	26
3.2.4.7	In-vitro Wirkstofffreisetzung .....	26
3.2.5	Überzug von Tabletten mit Eudragit® E PO.....	27
3.2.6	Herstellung von Pellets aus Papier .....	28
3.2.7	Scale-up Methode durch Beladung von Papier mit Rutin .....	29
3.2.8	Scale-up Methode durch Zerkleinerung von smartFilms® zu Pulver .....	30
3.2.9	Charakterisierung von Pellets und Pulver gemäß Europäischem Arzneibuch .....	30
3.2.9.1	Mikroskopische Untersuchung.....	30
3.2.9.2	Bestimmung der Partikelgrößenverteilung durch analytisches Sieben .....	31
3.2.9.3	Stampf-und Schüttdichte.....	33
3.2.9.4	Schüttwinkel .....	33
3.2.9.5	Fließgeschwindigkeit .....	34
3.2.10	Untersuchungen der verschiedenen Papiergrundlagen .....	35
3.2.10.1	Gasadsorption .....	35
3.2.10.2	Wirkstoffbeladungsreihen von smartFilms® für Kristallinitätsuntersuchungen	38
3.2.10.3	Röntgen-Pulverdiffraktometrie .....	39
3.2.10.4	Auswertung eines Röntgen-Pulverdiffraktogramms.....	39
3.2.10.5	Dynamische Differenzkalorimetrie.....	41



---

3.2.10.6	Rasterelektronenmikroskopie .....	42
3.2.11	Signifikanzanalyse .....	42
4	Ergebnisse und Diskussion .....	44
4.1	Herstellung von Tabletten aus smartFilms® .....	44
4.1.1	Herstellung von nicht-beladenen Tabletten .....	44
4.1.1.1	Charakterisierung gemäß Europäischem Arzneibuch .....	44
4.1.2	Herstellung von Coffein-Tabletten .....	46
4.1.2.1	Charakterisierung gemäß Europäischem Arzneibuch .....	47
4.1.2.2	Überzug mit Eudragit® E PO .....	50
4.2	Herstellung von nicht-beladenen Tabletten aus Pellets .....	52
4.2.1	Herstellung von Pellets .....	52
4.2.1.1	Charakterisierung der Pellets .....	55
4.2.2	Herstellung der Tabletten .....	58
4.2.2.1	Manuelle Herstellung von Tabletten .....	58
4.2.2.2	Automatisierte Herstellung von Tabletten .....	60
4.2.2.3	Charakterisierung der Tabletten gemäß des Pharm. Eur. ....	62
4.2.3	Optimierung des Herstellungsprozesses .....	65
4.2.3.1	Charakterisierung der Pellets .....	67
4.2.3.2	Manuelle Herstellung von Tabletten .....	69
4.2.3.3	Automatisierte Herstellung von Tabletten .....	70
4.2.3.4	Charakterisierung der Tabletten gemäß des Pharm. Eur. ....	72
4.3	Untersuchungen der verschiedenen Papiergrundlagen .....	77
4.3.1	BET-Untersuchungen .....	78
4.3.2	Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung von Papiergrundlagen und Coffein-smartFilms® .....	81
4.3.3	Kristallinitätsbestimmung von Coffein auf smartFilms® .....	84

4.4	<i>Proof of concept</i> : Herstellung von Rutin beladenen smartFilms® und Tabletten .....	90
4.4.1	Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung von Rutin-smartFilms® .....	91
4.4.2	Kristallinitätsbestimmung von Rutin-smartFilms® .....	93
4.4.3	Herstellung und Charakterisierung der Rutin-Tabletten aus smartFilms® .....	96
4.4.4	Kristallinitätsbestimmung von Rutin-Tabletten aus smartFilms® .....	99
4.4.5	Scale-up von Tabletten durch Pelletierung von Rutin beladenem Papier .....	102
4.4.5.1	Charakterisierung von Rutin beladenen Pellets .....	106
4.4.5.2	Herstellung und Charakterisierung von Rutin Tabletten aus Pellets .....	108
4.4.5.3	Kristallinitätsbestimmung von Rutin Tabletten aus Pellets.....	114
4.4.5.4	Optimierung des Herstellungsprozesses .....	117
4.4.6	Scale-up von Tabletten durch Zerkleinerung von smartFilms® zu Pulver .....	127
4.4.6.1	Kristallinitätsbestimmung von smartFilm®-Pulver .....	129
4.4.6.2	Charakterisierung von smartFilm®-Pulvern.....	132
4.4.6.3	Herstellung und Charakterisierung von Rutin smartFilm®-Tabletten .....	136
4.4.6.4	Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung von Rutin-Tabletten.....	140
4.4.6.5	Kristallinitätsbestimmung von Rutin smartFilm®-Tabletten .....	142
5	Zusammenfassung .....	147
6	Summary .....	152
7	Literaturverzeichnis .....	156
8	Anhang.....	168
8.1	Abkürzungsverzeichnis .....	168
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	170
8.3	Tabellenverzeichnis .....	176
8.4	Publikationsverzeichnis .....	179
8.5	Lebenslauf .....	182

---

8.6	Danksagung .....	183
-----	------------------	-----







# 1 Einleitung

## 1.1 Schwerlösliche Wirkstoffe

Ein Wirkstoff kann nur dann effektiv vom Körper aufgenommen werden, wenn sich dieser in den Körperflüssigkeiten in ausreichender Menge löst und durch Resorption aufgenommen wird. Während frühere Wirkstoffe häufig noch gut in wässrigen Medien löslich waren, besteht heute die Tendenz, dass neue, chemische Wirkstoffe (sog. *New Chemical Entities* = NCE) immer öfter in wässrigen Medien schwer löslich sind (Amidon *et al.*, 1995b; Stegemann *et al.*, 2007). Heutzutage geht man davon aus, dass mehr als 70 % aller NCE's schwer löslich sind und daher eine ungenügende Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation aufweisen (Ku *et al.*, 2012). Die Ursache liegt in neuen Entwicklungsmethoden, welche optimierte chemische Strukturen identifizieren, die eine hohe Affinität zu den meist hydrophoben Bindungsstellen im Körper besitzen, woraus jedoch auch relativ hydrophobe Wirkstoffmoleküle mit entsprechend schlechter Wasserlöslichkeit resultieren (Lipinski *et al.*, 1997). Mit dem sogenannten Biopharmazeutischen Klassifizierungssystem (*Biopharmaceutical Classification System* = BCS) (Amidon *et al.*, 1995b), werden solche Wirkstoffe hinsichtlich ihrer zu erwartenden Bioverfügbarkeit eingeteilt (**Tabelle 1**).

**Tabelle 1:** Übersicht des Biopharmazeutischen Klassifizierungssystems (BCS) von Klasse I-IV Wirkstoffen, modifiziert nach (Möschwitzer, 2012).

	Löslichkeit hoch	Löslichkeit niedrig
Permeationsvermögen hoch	Klasse I (z.B. Metoprolol) (Wu <i>et al.</i> , 2005)	Klasse II (z.B. Ibuprofen, Rutin) (Yazdanian <i>et al.</i> , 2004; Takagi <i>et al.</i> , 2006)
Permeationsvermögen niedrig	Klasse III (z.B. Cimetidin) (Takagi <i>et al.</i> , 2006)	Klasse IV (z.B. Amphotericin B) (Ghadi <i>et al.</i> , 2017)

Dem BCS liegt zugrunde, dass die orale Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes hauptsächlich von den physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffes (Löslichkeit) oder von den physiologischen Gegebenheiten (Permeationsvermögen) bestimmt wird (Dahan *et al.*, 2009; Möschwitzer, 2012). Dieses beschriebene Modell zählt zu den Leitlinien der *Food and Drug Administration* (FDA) sowie der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Beurteilung der Bioäquivalenz, also der Austauschbarkeit zweier wirkstoffgleicher Arzneimittel (Möschwitzer, 2012). Im BCS unterscheidet man zwischen vier unterschiedlichen Klassifizierungen (Dressman *et al.*, 2001): gut lösliche Wirkstoffe, die ein gutes Permeationsvermögen besitzen, zählen zur Klasse I. Der Klasse II gehören die Wirkstoffe an, die zwar eine schlechte Löslichkeit, aber ein gutes Permeationsvermögen aufweisen. Butler und Dressman verfeinerten die Klasse II in eine weitere Einteilung unter Berücksichtigung der Löslichkeit und der Freisetzungsgeschwindigkeit als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Arzneistoffabsorption (Butler *et al.*, 2010). Weiterhin werden Wirkstoffe mit einer guten Löslichkeit, verbunden mit einer schlechten Permeationseigenschaft, zur Klasse III gezählt. Die letzte Klasse IV umfasst Wirkstoffe, die sowohl eine schlechte Löslichkeit, wie auch ein schlechtes Permeationsvermögen besitzen.

Wenn der Auflösungsprozess des Wirkstoffmoleküls aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Wirkstoffmoleküle oder durch Formulierungsfaktoren verlangsamt ist, kann die Auflösung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Absorption sein und somit die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln erheblich beeinflussen (Dahan *et al.*, 2009). Dies ist der Fall bei Medikamenten der Klasse II, z.B. Rutin und hat zur Folge, dass solche NCE's nicht einfach als klassische Arzneiformen formuliert werden können (Fahr *et al.*, 2007; van Hoogevest *et al.*, 2011).

Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Lösungseigenschaften von Wirkstoffen bietet die Salzbildung. Durch die chemische Derivatisierung entstehen jedoch neue chemische Substanzen, die wiederum zu einer veränderten Bioverfügbarkeit beitragen können (Gould, 1986; Serajuddin, 2007). Um eine entsprechend gute Bioverfügbarkeit solcher Wirkstoffe nach oraler Applikation zu ermöglichen, müssen daher innovative galenische Ansätze gefunden werden, um die physikalischen Eigenschaften solcher Wirkstoffe zu verändern.



## 1.2 Erhöhung der Bioverfügbarkeit durch galenische Ansätze

In der Arzneistoffforschung wird das automatisierte *High-Throughput-Screening* als Werkzeug zur Identifizierung potentiell neuer chemischer Substanzen für die Ableitung von Leitstrukturen und zur Entwicklung von Arzneistoffen eingesetzt (Hertzberg *et al.*, 2000; Bajorath, 2002; Bleicher *et al.*, 2003; Cronk, 2013). Aus der Entwicklung resultieren Wirkstoffe, die zwar eine hohe Affinität zu den meist hydrophoben Bindungsstellen im Körper besitzen, jedoch durch ihre relativ hydrophobe Struktur eine entsprechend schlechte Wasserlöslichkeit aufweisen. Um die Löslichkeit und somit auch die Bioverfügbarkeit dieser Wirkstoffe zu steigern, müssen daher innovative galenische Ansätze gefunden werden (Lipinski, 2000; Fahr *et al.*, 2007; van Hoogevest *et al.*, 2011; Di *et al.*, 2012; Fridgeirsdottir *et al.*, 2016). Dabei unterscheidet man zwischen zwei physikalischen Kenngrößen, welche die Bioverfügbarkeit von Stoffen maßgeblich beeinflussen. Zum einen die Auflösungsgeschwindigkeit und zum anderen die Löslichkeit des Wirkstoffes, die den limitierenden Faktor in der Resorption des Arzneistoffs darstellt. Vor allem Wirkstoffe, die in einer hohen therapeutischen Dosis angewendet werden, können nur durch Erhöhung ihrer Löslichkeit eine verbesserte Aufnahme im Körper bewirken. Ein Ansatz zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen ist beispielsweise die Verringerung der Wirkstoffpartikelgröße zu Nanokristallen (Keck *et al.*, 2006; Merisko-Liversidge *et al.*, 2008; Merisko-Liversidge *et al.*, 2011; Müller *et al.*, 2011; Müller *et al.*, 2012). Die durch die Herstellung von Nanopartikeln verringerte Partikelgröße und die damit verbundene größere Wirkstoffoberfläche führt gemäß der Noyes-Whitney Gleichung zu einer Erhöhung der Auflösungsgeschwindigkeit  $dm/dt$  (Noyes *et al.*, 1897).

$$\frac{dm}{dt} = \frac{D * A * (c_s - c)}{h}$$

$dm/dt$  = Auflösungsgeschwindigkeit

D = Diffusionskoeffizient

A = Partikeloberfläche

$c_s$  = Sättigungslöslichkeit

c = Konzentration in der umgebenden Flüssigkeit

h = Dicke der Diffusionsschicht

Zusätzlich sorgt eine erhöhte Sättigungslöslichkeit im z.B. Lumen des Darms für einen Konzentrationsgradienten zwischen dem Lumen und dem Blut. Folglich beschleunigt sich so die Wirkstoffdiffusion und somit auch die Adsorption des Wirkstoffs.

Weitere innovative Systeme mit direktem Einfluss auf die Löslichkeit von Wirkstoffen, sind Cyclodextrine (Loftsson *et al.*, 2010; Loftsson *et al.*, 2011), Mizellen (Hammad *et al.*, 1998; Duan *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2013; Parvataneni *et al.*, 2013), die Bildung von Co-Kristallen (Bruni *et al.*, 2013; Tilborg *et al.*, 2014; Duggirala *et al.*, 2016; Hisada *et al.*, 2016), feste Dispersionen (Chiou *et al.*, 1971; Breitenbach, 2002; Iqbal *et al.*, 2011; Wong, 2011; Kumar *et al.*, 2013; Bhatnagar *et al.*, 2014; Mishra *et al.*, 2015), sowie das Beladen von Wirkstoffen in porösen Materialien (Mellaerts *et al.*, 2008; Pan *et al.*, 2008; Santos *et al.*, 2011; Santos, 2012; Santos *et al.*, 2012; Wei *et al.*, 2015; Gao *et al.*, 2016).

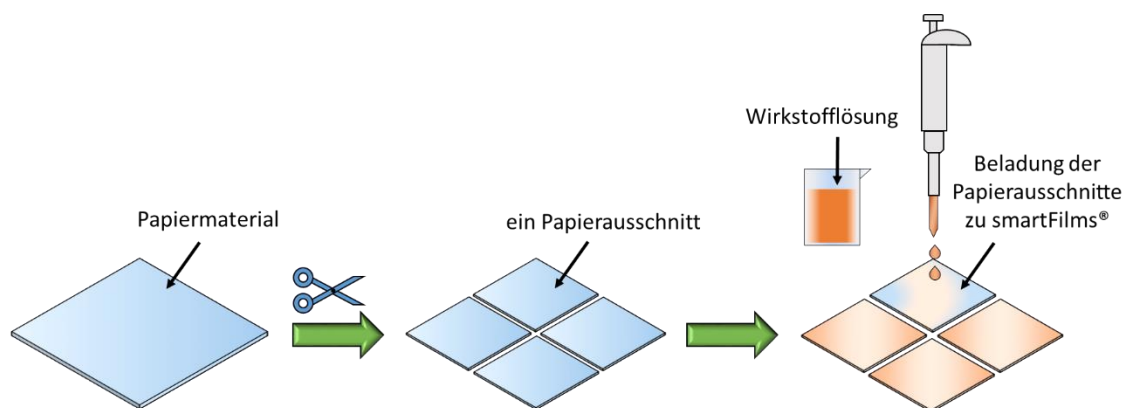
Amorphe Systeme von Feststoffen stellen eine weitere Möglichkeit zur Erhöhung der Wirkstofflöslichkeit dar (Hancock *et al.*, 1997; Hancock *et al.*, 2000; Yu, 2001; Laitinen *et al.*, 2013). Dabei wird durch Veränderung der Kristallform eines Wirkstoffs mittels physikalischer Verfahren, wie z.B. Sprühtrocknung (Broadhead *et al.*, 1992; Démuth *et al.*, 2015), Gefriertrocknung (Tang *et al.*, 2004; Liu, 2006), Mahlprozessen (Chamarthy *et al.*, 2008; Karmwar *et al.*, 2011) und/oder Desolvation/Dehydration (Li *et al.*, 2000; Hilfiker *et al.*, 2019) der Ordnungszustand von Wirkstoffatomen stark verändert. Typischerweise besitzen Kristalle durch Wasserstoffbrückenbindungen und van-der-Waals-Kräfte eine starre, regelmäßige Anordnung der Atome und Moleküle. Durch Amorphisierung werden diese starren Strukturen aufgebrochen und durch eine unregelmäßige, reversible Nahordnung der Atome ersetzt (Yu, 2001). Die diffuse Anordnung der Atome und Moleküle sorgt für eine bessere Löslichkeit gegenüber kristallinen Systemen, da beim Lösungsvorgang keine zusätzlichen Gitterenergien überwunden werden müssen (Murdande *et al.*, 2010; Babu *et al.*, 2011). Da viele amorphe Systeme aufgrund von z.B. Temperatur oder Feuchtigkeit eine hohe Anfälligkeit für Rekristallisation aufweisen, ist der amorphe Zustand von Wirkstoffen jedoch häufig nicht stabil (Hancock *et al.*, 1994; Yoshioka *et al.*, 1994).

### 1.3 SmartFilms®-Technologie

Ein neuer Ansatz zur Verbesserung der Freisetzung schwerlöslicher Wirkstoffe sind die sogenannten smartFilms® (Lemke *et al.*, 2017). Mithilfe der smartFilms® können schwerlösliche

Wirkstoffe amorph in die Celluloseporen von herkömmlichem Papier eingelagert werden (Lemke *et al.*, 2017). Diese neue und simple Technologie stellt daher eine vielversprechende Strategie für eine optimierte orale Formulierung schlecht wasserlöslicher Wirkstoffe dar.

Für die Herstellung dieser smartFilms® wird zunächst eine Lösung eines schwerlöslichen Wirkstoffs angefertigt. Der Wirkstoff wird dafür erst in einem geeigneten Lösungsmittel vollständig gelöst. Das zu beladene Papier wird aus dem Ausgangsmaterial, z.B. Taschentuch, mit einer Schere in festgelegten Größen ausgeschnitten. Mithilfe einer Kolbenhubpipette werden die entsprechenden Ausschnitte individuell in definierten Beladungszyklen mit der Wirkstofflösung betropft bzw. beladen (**Abbildung 1**).



**Abbildung 1:** Wirkstoffbeladung von Papierausschnitten zu smartFilms®.

Als Untergrund kann eine Petrischale oder auch ein Sieb dienen, auf denen die Papierträger horizontal zur Trocknung ausgelegt werden. Die feuchten smartFilms® werden gemäß der smartFilm®-Technologie bei Raumtemperatur getrocknet und vor jedem Beladungszyklus mittels Analysenwaage auf Massenkonzanz geprüft, um ein vollständiges Abdampfen des Lösungsmittels zu gewährleisten. Nach Trocknung werden weitere Beladungszyklen bis zur gewünschten absoluten Beladungskonzentration durchgeführt und nach Beendigung der Beladung die smartFilms®, gegebenenfalls unter Lichtausschluss, gelagert.

Während der Trocknung der Filme kristallisiert der Wirkstoff nicht in den Celluloseporen des Papierträgers aus, sondern wird durch molekulare Interaktionen zwischen Wirkstoff und Pore im amorphen Zustand stabilisiert (Lemke *et al.*, 2017). Eine Rekristallisation durch Konversion von amorph zu kristallin wird daher durch Einschluss des Wirkstoffes in das Porenvolumen des Papierträgers unterdrückt. Erst ab einer gewissen Beladungskonzentration, abhängig zu der verwendeten Papiersorte und des Wirkstoffs, tritt durch Sättigung des Porenvolumens eine

Auskristallisierung des Wirkstoffes auf der Papieroberfläche ein (Lemke, 2017). Langzeitstabilitätsuntersuchungen zeigten, dass der amorphe Zustand von verschiedenen Wirkstoffen über mindestens 18 Monate konserviert wird (Lemke, 2017).

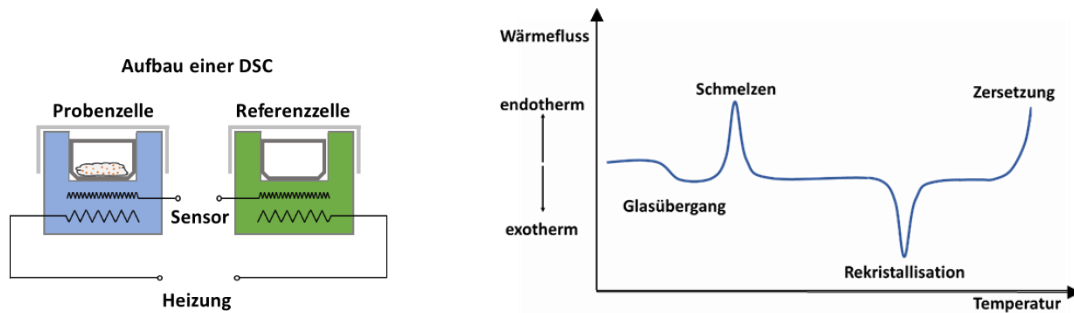
Resultierend konnte gezeigt werden, dass der amorphe Zustand von schwerlöslichen Wirkstoffen innerhalb der smartFilms® zu einer Erhöhung der Wirkstofffreisetzung durch Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit und Sättigungslöslichkeit führt (Lemke *et al.*, 2017). Besonders schwerlösliche Wirkstoffe der BCS Klasse II mit einem hohen Penetrationsvermögen profitieren von diesem positiven Effekt, da deren Bioverfügbarkeit durch die Löslichkeit des Wirkstoffs limitiert ist.

## 1.4 Kristallinitätsuntersuchungen

Zur Überprüfung des kristallinen und amorphen Zustands von Wirkstoffen können thermische Messverfahren (Dynamische Differenzkalorimetrie), aber auch physikalische Messverfahren (Röntgen-Pulverdiffraktometrie) eingesetzt werden (Einfal *et al.*, 2013). Diese Messverfahren zählen heutzutage zu den Standardmessverfahren in der qualitativen und quantitativen Bestimmung kristalliner und amorpher Systeme (Chieng *et al.*, 2011).

### 1.4.1 Dynamische Differenzkalorimetrie

Die Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC) ist ein thermisches Analyseverfahren, welches unter anderem für die Bestimmung von Schmelz- und Glasübergangstemperaturen, sowie des Kristallisationsgrads und Zersetzungspunkts eines Stoffes oder Stoffgemisches verwendet wird (Clas *et al.*, 1999; Höhne *et al.*, 2003). Das Verfahren wird durch Messung von abgegebenen oder aufgenommenen Wärmemengen einer Probe im Vergleich zu einer Referenz durchgeführt (Schwabe, 2012b). Die dabei auftretende Emission oder Absorption von Wärmemengen wird im Thermogramm durch das Auftreten eines Schmelz/- oder Rekristallisationsreflexes, sowie durch einen Glasübergang oder einer Zersetzung dargestellt (Höhne *et al.*, 2003).



**Abbildung 2:** Aufbau eines typischen dynamischen Differenzkalorimeters (links), modifiziert nach (Schwabe, 2012b), sowie ein Thermogramm mit unterschiedlichen Phasenzuständen (rechts).

Die DSC besteht grundsätzlich aus zwei räumlich getrennten Messzellen (**Abbildung 2**, links). In der Probenzelle befindet sich die zu untersuchende Substanz und in der anderen Zelle die dazugehörige Referenzsubstanz (Schwabe, 2012b). Beide Zellen werden gleichzeitig mit einer bestimmten Menge an Wärmeenergie pro Zeiteinheit beheizt und die Energiedifferenz beider Zellen bei  $\Delta T = 0$  gehalten (Schwabe, 2012b). Bei einer auftretenden Phasenumwandlung in der Probenzelle muss der Probenzelle entweder mehr oder weniger Energie im Vergleich zur Referenzzelle zugeführt werden um die dabei auftretende Temperaturdifferenz wieder ausgleichen zu können (Schwabe, 2012b). Daher wird bei einem endothermischen Vorgang in der Probenzelle die Heizleistung des Geräts erhöht, wohingegen es bei einem exothermischen Vorgang heruntergeregt wird (Schwabe, 2012b). Die dabei auftretenden Änderungen in der Heizleistungen werden in einem Thermogramm zusammengefasst. Beim Erhitzen einer z.B. kristallinen Substanz wird eine bestimmte Menge der übertragenen Wärme in die Kammer und somit in die Probe übertragen, wodurch die Substanz bei ihrer spezifischen Schmelztemperatur zu schmelzen beginnt und als Peak im DSC-Thermogramm sichtbar wird (Höhne *et al.*, 2003). Der Schmelzprozess ist ein Beispiel für einen endothermen Prozess, bei dem Energie zugeführt werden muss. Demgegenüber stehen exotherme Prozesse in Form von Kristallisation einer Substanz oder deren Zersetzung (**Abbildung 2**, rechts) (Höhne *et al.*, 2003). Kristalline Substanzen besitzen im Gegensatz zu amorphen Substanzen häufig keinen definierten Schmelzpunkt, sondern zeichnen sich durch eine sogenannte Glasübergangstemperatur aus (Craig *et al.*, 1999). Die Glasübergangstemperatur trennt bei dieser substanzspezifischen Temperatur die unterhalb dieser vorliegende glasartige Substanz von der oberhalb viskos vorliegenden Substanz klar ab (**Abbildung 2**, rechts). Eine weitere Möglichkeit zur Identifikation amorpher Systeme ist die charakteristische Schmelzpunktverschiebung (Hoei *et al.*, 1992; Craye *et al.*, 2015; Knopp *et al.*, 2015). Durch amorphe Stabilisierung eines Wirkstoffes ändert sich wie in Kapitel 1.2 beschrieben

auch deren Atome/Molekül Ordnung, was in einer Änderung ihres thermischen Verhaltens resultiert (Andronis *et al.*, 1997).

### 1.4.2 Röntgen-Pulverdiffraktometrie

Die Röntgen-Pulverdiffraktometrie (engl. *X-ray powder diffraction* = XRPD) ist ein Messverfahren aus dem Bereich der Röntgendiffraktometrie und dient der genauen Untersuchung der Atomanordnung einer Feststoffprobe mit dem Ziel der Strukturaufklärung polymorpher Kristallstrukturen (Beyer *et al.*, 1987). Auch lassen sich mithilfe der XRPD ungeordnete, amorphe Bestandteile innerhalb einer Probe bestimmen (Yu, 2001; Shah *et al.*, 2006; Chieng *et al.*, 2011).

Die Röntgen-Pulverdiffraktometrie beruht auf dem Messprinzip, dass abgegebene Röntgenstrahlen im selben Größenbereich wie die eines Atoms/Moleküls liegen ( $\lambda = 0,05\text{--}0,250\text{ nm}$ ) und durch die Beugung an deren Gitterstrukturen charakteristische Beugungsmuster entstehen, die sich für Strukturuntersuchungen nutzen lassen (Schwabe, 2012a). Nach Auftreffen der Primärstrahlung unter einem bestimmten Winkel  $\theta$  (sog. Braggwinkel) auf die Gitterebenen der Probe werden die Atome zur Schwingung angeregt und senden Wellenfronten von gleicher Wellenlänge (Sekundärstrahlung) als sogenannte Röntgenbeugung ab (Schwabe, 2012a).

Aufgrund der Anordnung der Atome findet eine Interferenz der Sekundärstrahlung statt, welche durch die Geometrie des Kristallgitters eine unterschiedliche Wegstrecke zurücklegt. Dadurch können parallele Strahlen zu einer Verstärkung oder Abschwächung der Intensität führen (Borchardt-Ott *et al.*, 2013). Hierbei wird eine maximale Intensität erreicht, wenn die in Phase schwingenden reflektierten Strahlen an verschiedenen Gitterebenen eines Kristalls im Vergleich zu dem Weglängenunterschied ein ganzzahliges Vielfaches ( $n$ ) der Röntgenwellenlänge ( $\lambda$ ) ist. Diese Gesetzmäßigkeit wird durch die sogenannte Bragg-Gleichung beschrieben (Bragg, 1929).

$$n * \lambda = 2d * \sin(\theta)$$

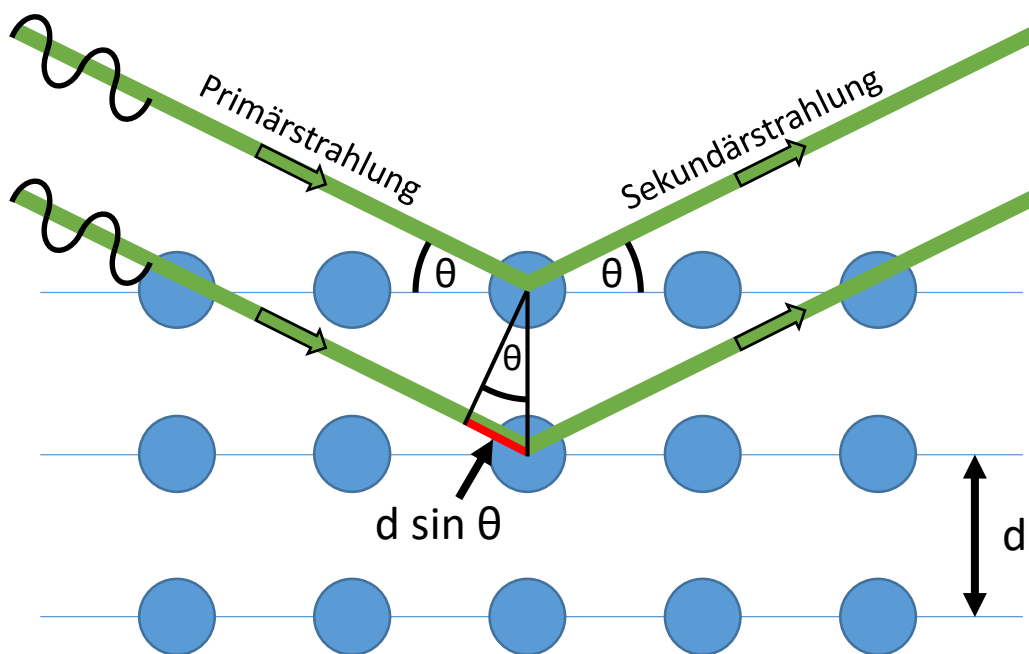
$n$  = Beugungsordnung

$\lambda$  = Wellenlänge des Röntgenstrahls

$d$  = Abstand zwischen parallelen Gitterebenen

$\theta$  = Winkel zwischen Röntgenstrahl und Gitterebene

Treffen zwei Röntgenstrahlen (Primärstrahlen) (**Abbildung 3**, grüne Linien) unter dem Winkel  $\theta$  auf zwei benachbarte Gitterebene im Abstand  $d$  (**Abbildung 3**, blaue Linien), so werden diese im gleichen Winkel  $\theta$  gebeugt. Der auftretende Wegunterschied zwischen beiden Strahlen beträgt dabei  $2 \cdot d \cdot \sin \theta$ .



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung der Reflexion von zwei Röntgenstrahlen unter dem Winkel  $\theta$  von benachbarten Netzebenen im Abstand  $d$ , modifiziert nach (Wölfel, 1987).

Anhand von Referenzspektren lassen sich so verschiedene Probenmaterialien qualitativ identifizieren, da die Intensität unter einem spezifischen Winkel ( $2\theta$ ) für verschiedene Substanzen einzigartig ist (Schwabe, 2012a). Selbst unterschiedliche Modifikationen eines Wirkstoffes lassen sich so im Diffraktogramm unterscheiden (Chieng *et al.*, 2011).

Im Feld der Röntgen-Pulverdiffraktometrie unterscheidet man hauptsächlich zwischen zwei Messtechniken, den sogenannten Weitwinkelmessungen (WAXS = *wide angle x-ray scattering*) mit einem Winkelbereich von  $2\theta = 2 - 40^\circ$  und den Klein- oder Nahwinkelmessungen (SAXS = *small angle x-ray scattering*) im Bereich  $< 2^\circ$  (Schwabe, 2012a). Beide Messtechniken sind komplementär zueinander und ergänzen sich hinsichtlich ihres Informationsmusters. Gemäß der Bragg-Gleichung geht hervor, dass mit zunehmenden Streuwinkel immer kleinere Strukturmerkmale erfasst werden, weshalb WAXS besonders geeignet sind um Strukturuntersuchungen im Bereich von  $0,1 - 2 \text{ nm}$  durchzuführen (z.B. Kristallinitätsuntersuchungen, Messungen über chemische Zusammensetzungen oder

Phasenzusammensetzung) (Schwabe, 2012a). Im Gegensatz dazu können mit abnehmendem Streuwinkel immer größere Strukturmerkmale mithilfe der SAXS mit Netzaabständen von 2 – 50 nm bestimmt werden, dazu zählen z.B. Größenverteilungen und Agglomerationsverhalten von Nanopartikeln oder Partikelformen (Schwabe, 2012a; Malvern Panalytical, 2019).

## 1.5 Tabletten

Die Tablette zählt zu der weltweit meistgebrauchten festen Arzneiform und ist daher oft Mittel der Wahl in der Formulierungsentwicklung von Arzneistoffen (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Neben der Tablette zählen auch weitere Darreichungsformen, z.B. Kapseln und Granulate, zu den festen Arzneistoffformen, welche jedoch häufig aufgrund ihrer Herstellungsprozesse (Granulierung, Herstellung der Kapselhüllen, geringere Wirkstoffbeladung) deutlich aufwendiger sind (Voigt *et al.*, 2010). Tabletten werden maschinell durch Verpressen von trockenen Pulvern oder Granulaten hergestellt (Bauer *et al.*, 2017).

Die Vorteile von Tabletten gegenüber anderen Arzneiformen sind vielfältig. So können sehr viele Wirkstoffzubereitungen erfolgreich zu Tabletten verpresst und durch eine relativ einfache und exakte Herstellungsweise in variablen Mengen mit einer kontrollierbaren Dosiergenauigkeit produziert werden (Bauer *et al.*, 2017). Tabletten bieten einen Schutz der Wirkstoffe vor Umwelteinflüssen (z.B. Filmtabletten), aber auch die Verarbeitung von zueinander inkompatiblen Wirkstoffen in einer Arzneiform lässt sich bei der Verwendung von Tabletten realisieren (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Des Weiteren können Tabletten mit genau definierter Wirkstofffreisetzung hergestellt werden, d.h. sowohl der frühe Wirkungseintritt durch eine rasche Resorption, als auch eine gezielte Wirkungsverzögerung durch Einsatz von pH-abhängigen Tablettenüberzügen (Evonik Industries AG, 2019b). Die Darreichungsform kann daher sowohl in Großbetrieben, als auch in kleineren Betrieben (z.B. Apotheken, Krankenhausapotheken, Galenik-Laboren) durch die Verwendung sogenannter Desktop Tablettenpressen (z.B. von der Firma LFA, LFA Machines Oxford Ltd, Großbritannien) hergestellt werden (LFA Machines Oxford LTD, 2019). Die Tablette stellt somit nicht nur für den Patienten eine bequeme und sichere Applikationsform dar.



### 1.5.1 Herstellung

Bei der Herstellung von Tabletten unterscheidet man heutzutage hauptsächlich zwei Produktionsverfahren; die Herstellung mittels Rundläuferpressen sowie die Herstellung mittels Exzenterpressen. Für die großtechnische, industrielle Herstellung werden üblicherweise Rundläuferpressen eingesetzt. Die Rundläuferpresse besteht aus einer Matrizenscheibe mit mehreren Matrizenbohrungen, an denen jeweils ein Ober- und Unterstempel befestigt ist. Durch Rotation werden die Matrizenöffnungen nacheinander unter einem Fülltrichter mit Pulver vorbeigeführt, durch Ober- und Unterstempel gleichzeitig verpresst und anschließend ausgestoßen. Füllung, Komprimierung und Ausstoßen finden somit gleichzeitig statt (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Die Menge der hergestellten Tabletten variiert je nach der Anzahl der verwendeten Stempelwerkzeuge und kann z.B. mit einem 24-teiligen Stempelbausatz bei bis zu 72000 Tabletten pro Stunde liegen (Bauer-Brandl *et al.*, 2012).

Die kleintechnische Herstellung von Tabletten wird heutzutage mittels Exzenterpressen durchgeführt. Eine Exzenterpresse besteht im Gegensatz zur Rundläuferpresse nur aus einem Ober- und Unterstempel, die eine Pulvermischung in einer festen Matrice zu einer Tablette komprimiert (Voigt *et al.*, 2010). Durch die Bewegung eines Füllschuhs wird einerseits die Matrix befüllt und andererseits die fertig komprimierte Tablette wieder ausgestoßen. Somit wechseln sich Matrizenfüllung, Kompression und Ausstoßen der Tabletten in der Exzenterpresse hintereinander ab und ergeben zusammen eine volle Exzenterumdrehung (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Bei üblichen Drehzahlen lassen sich somit bei Verwendung eines Stempelwerkzeugs bis zu 60 Tabletten pro Minute herstellen (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Die Exzenterpresse bietet gegenüber Rundläuferpressen den Vorteil, dass auch kleine Chargen effektiv produziert werden können und durch direkte Anpassung von Höhe und Druck eine Veränderung der Produktionsparameter schnell realisiert werden kann (Bauer *et al.*, 2017). Sie eignet sich somit ideal als Herstellungsgerät in der labortechnischen Produktion von Tabletten und kann als Maßstab für die spätere Herstellung an einer Rundläuferpresse verwendet werden (Zimmermann *et al.*, 2018).

### 1.5.2 Charakterisierung gemäß Europäischem Arzneibuch

Die Charakterisierung von Tabletten ist für den europäischen Raum in den Methoden des Europäischen Arzneibuchs (Pharm. Eur.) (2.9.) geregelt. Sie umfasst Prüfungen wie z.B. die

Gleichförmigkeit der Masse und des Gehalts, die Friabilität und die Bruchfestigkeit als auch eine die Zerfallsprüfung und die in-vitro Freisetzung von Tabletten (Pharm. Eur. 8.0, 2014). Um Tabletten mit einer guten pharmazeutischen Qualität herzustellen, ist es daher erforderlich, dass die Prüfungen gemäß den vorgeschriebenen Testvoraussetzungen erfüllt werden.

## 2 Zielsetzung

Innerhalb dieser Promotionsschrift wurden die Arbeiten von Lemke *et al.* an der Herstellung von Tabletten aus Papier systematisch weitergeführt. Daher war es das Ziel herauszufinden, inwieweit sich verschiedene Papiersorten als Matrix für Tabletten aus Papier eignen, welche pharmazeutische Qualität die Tabletten haben und welche Papiersorten zur amorphen Einlagerung schwerlöslicher Substanzen geeignet sind.

Die Arbeit wurde in vier unterschiedliche Abschnitte aufgeteilt und umfasste folgende Aspekte:

- Welche Papiersorten eignen sich für die Herstellung von Tabletten aus Papier und wie ist die pharmazeutische Qualität zu bewerten?
- Ist eine großtechnische Herstellung von Tabletten aus Papier möglich?
- Welche Papiersorten eignen sich besonders gut Wirkstoffe in hoher Menge amorph in Papier einlagern zu können?
- *Proof of concept* Studie mit Rutin als Modellwirkstoff eines BCS-Klasse II Wirkstoffs, sowie die Herstellung und Charakterisierung von Rutin Tabletten aus Papier und die Überprüfung des amorphen Zustands mithilfe von Kristallinitätsuntersuchungen, wie z.B. Röntgen-Pulverdiffraktometrie und DSC.

## 3 Materialien und Methoden

### 3.1 Materialien













#### 3.1.1 Papiermaterialien

Für die Herstellung von smartFilms® und Tabletten aus Papier wurden verschiedene Papiersorten aus cellulosehaltigen Materialien als Wirkstoffträger eingesetzt. Bei den Wirkstoffträgern handelt es sich um insgesamt sechs verschiedene, kommerziell erhältliche Papiermaterialien zur einmaligen Anwendung. Die Auswahl der Papiersorten erfolgte unter folgenden Kriterien: es wurden Papiersorten mit unterschiedlichen Eigenschaften, wie z.B. Porengröße, Dichte, Oberflächenbeschaffenheit, ausgewählt, alle Papiersorten sollten kommerziell erhältlich und daher längerfristig leicht verfügbar sein. Basierend darauf wurden folgende Papiersorten für die Durchführung dieser Arbeit ausgewählt: 1) Küchenrolle, 2) Taschentuch, 3) Kosmetiktuch, 4) Einwegwaschlappen, 5) Kaffeefilter, 6) Briefumschlag.

Die verwendeten Papiersorten bestehen aus einer unterschiedlichen Zusammensetzung verschiedener Faserstoffe, wie z.B. Zellstoff oder Holzstoffe (Blechschmidt, 2013). Zusätzlich können den Papiersorten weitere Füllstoffe, wie z.B. Calciumcarbonat oder Talkum, zugesetzt sein (Blechschmidt, 2013). Durch die verschiedenen Faserstoffe und Füllstoffe unterscheidet sich das resultierende Papiergewicht oft stark. Ein weiterer Aspekt sind die unterschiedlichen Papierlagen bei den verwendeten Papiersorten. So ist z.B. Einwegwaschlappen 6-lagig, wohingegen das Kosmetiktuch 3-lagig ist. Daher ist es essentiell zunächst die Dichte der einzelnen Papiersorten gemäß Kapitel 3.2.1 zu bestimmen. Anschließend wurde anhand der Dichtebestimmung die Papiergröße ermittelt, die für die Produktion von einer Tablette benötigt wurde. Diese Papiergröße, z.B. 6 x 6 cm, wurde für die Produktion aller smartFilms® und der daraus resultierenden Tabletten festgelegt. Eine Zusammenfassung der verwendeten Papiermaterialien, sowie über die eingesetzte Papiergröße pro Tablette, ist in **Tabelle 2** abgebildet.

Nach der Größenbestimmung wurden die Papierausschnitte ohne weitere Vorbehandlung für die Beladung mit einer Wirkstofflösung bereitgelegt. Alle Papiermaterialien wurden bei Raumtemperatur (circa 20 °C) in ihrem ursprünglichen Packmaterial gelagert.

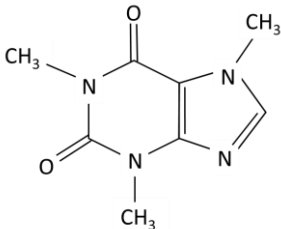
**Tabelle 2:** Übersicht der verschiedenen Papiermaterialien als Ausgangsstoff für Tabletten aus Papier.

Papiermaterial	Ausgangsmaterial	Papierausschnitt für eine Tablette	Papiergröße für eine Tablette	Hersteller
Küchenrolle			6 x 6 cm	dm-drogerie markt GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland EAN: 4010355276049
Taschentuch			5,8 x 5,8 cm	dm-drogerie markt GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland EAN: 4010355274618
Kosmetiktuch			5,8 x 5,8 cm	dm-drogerie markt GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland EAN: 4010355343017
Einwegwaschlappen			4 x 3,5 cm	dm-drogerie markt GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland EAN: 4010355918680
Kaffeefilter			6 x 6 cm	Melitta Europa GmbH & Co. KG, Minden, Deutschland EAN: 4006508206810
Briefumschlag			6 x 6 cm	Carl Berberich GmbH, Heilbronn, Deutschland Art.-Nr.: 050.0020927

### 3.1.2 Coffein

Der Wirkstoff Coffein (Caesar & Loretz GmbH, Deutschland) ist ein Alkaloid aus der Stoffgruppe der Xanthine und gehört zu den psychoaktiven Substanzen mit stimulierender Wirkung (Aktories *et al.*, 2013). In natürlicher Form kommt Coffein in verschiedenen Genussmitteln wie Kaffee oder Tee vor, wird aber auch als pharmazeutischer Wirkstoff in Fertigarzneimitteln, wie z.B. Coffeinum® N 0,2 g oder in verschiedenen Kombinationspräparaten wie Thomapyrin® oder Grippostad® C, eingesetzt (Mylan dura GmbH, 2019; Sanofi SA, 2019; STADA Arzneimittel AG, 2019). Aufgrund der Wirkweise wird Coffein in der adjuvanten Schmerz- und Migränetherapie zur Verstärkung der analgetischen Wirkstärke von schmerzstillenden Wirkstoffen, wie Acetylsalicylsäure oder Paracetamol, häufig eingesetzt (Mutschler *et al.*, 2013). Zudem wird Coffein neben der oralen Anwendung auch wegen der haarwuchsfördernden Eigenschaft in Kosmetika wie z.B. Shampoos verwendet (Fischer *et al.*, 2007). Weitere Eigenschaften von Coffein sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

**Tabelle 3:** Auflistung der chemischen und physikalischen Eigenschaften von Coffein (NCBI. PubChem Compound Database, 2019a).

Coffein	
Strukturformel	
IUPAC-Name	1,3,7-Trimethylpurine-2,6-dione
CAS-Nummer	58-08-2
Kurzbeschreibung	farb- und geruchsloses, kristallines Pulver
Molare Masse	194,19 g·mol <sup>-1</sup>
Löslichkeit	wenig in Wasser, 20 g·l <sup>-1</sup> bei 20 °C

Im ersten Teil der Arbeit wurde Coffein als Modellwirkstoff verwendet, um wirkstoffhaltige Tabletten aus Papier herzustellen. Dabei wurde Coffein aufgrund der geringen Toxizität und ausreichenden Wasserlöslichkeit verwendet. Weiterhin sollte anhand von Coffein untersucht werden, welche Papiersorten sich generell für die Wirkstoffbeladung und Herstellung von

Tabletten aus Papier eignen und welche Papiersorte am besten dafür geeignet ist Wirkstoffe amorph zu stabilisieren.

### 3.1.3 Rutin

Der Wirkstoff Rutin (Denk Ingredients GmbH, Deutschland) zählt zur Gruppe der Flavonoide und besitzt neben antiinflammatorischen, kardioprotektiven, anticancerogenen, cholesterolsenkenden und neuroprotektiven Effekten auch einen stark antioxidativen Effekt (Robak *et al.*, 1988; Escandar *et al.*, 1991; Manach *et al.*, 2005; Yang *et al.*, 2008). Zusätzlich bewirkt Rutin durch Herabsetzen der Kapillarpermeabilität und – filtration eine ödemprotektive Wirkung durch eine Verbesserung des venösen Rückstroms (Mutschler *et al.*, 2013). Daher wird Rutin als Fertigarzneimittel in z.B. Rutinion® eingesetzt (biomo pharma GmbH, 2019). Rutin besteht aus einem Quercetingrundgerüst, welches mit einem 1,6-Disaccharid aus D-Glucose und L-Rhamnose, auch Rutinose genannt, linear kondensiert ist. Aufgrund der antioxidativen Eigenschaften, sowie einer hohen Lichtsensitivität, wurden Proben unter Lichtausschluss gelagert. Weitere Eigenschaften Rutins sind in **Tabelle 4** aufgelistet.

**Tabelle 4:** Auflistung der chemischen und physikalischen Eigenschaften von Rutin (Pharm. Eur. 8.0, Rutosid-Trihydrat, 2014; NCBI. PubChem Compound Database, 2019b).

Rutin	
Strukturformel	
IUPAC-Name	3-[[6-O-(6-Desoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-1-benzopyran-4-on
CAS-Nummer	153-18-4
Kurzbeschreibung	blassgelbes bis grünlich-gelbes, feinkristallines Pulver
Molare Masse	610,5 g·mol <sup>-1</sup>
Löslichkeit	Wasser: 125 mg·l <sup>-1</sup> bei 20 °C, löslich in Methanol und Alkalilauge

Wegen der vielseitigen pharmakologischen, biologischen und physikalischen Eigenschaften, sowie der guten Löslichkeit in Methanol wurde Rutin als Modellwirkstoff eines BCS-Klasse II Arzneistoffs für die Herstellung von Rutin-smartFilms® und Rutin-Tabletten aus Papier eingesetzt.

#### 3.1.4 Wasser

Für die Promotionsarbeit wurde ausschließlich Wasser gemäß den Anforderungen an gereinigtes Wasser des Pharm. Eur. genutzt (Pharm. Eur. 8.0, Gereinigtes Wasser, 2014). Die Herstellung erfolgte durch Demineralisierung von Leitungswasser mithilfe der PURELAB Flex 2 Anlage (ELGA LabWater Veolia Water Technologies Deutschland GmbH, Deutschland) mit anschließender Filtration durch den 0,2 µm Membranfilter (ELGA LabWater Veolia Water Technologies Deutschland GmbH, Deutschland). Hergestellte Mengen an gereinigtem Wasser waren zur sofortigen Verwendung und wurden daher arbeitstäglich frisch entnommen.



### 3.1.5 Weitere Materialien

**Tabelle 5:** Auflistung der verwendeten Stoffe und Stoffgemische.

Stoff	Hersteller/Lieferant	CAS-Nummer
Aerosil® 200	Carl Roth GmbH + Co. KG, Deutschland	112945-52-5
Ammoniummethacrylat-Copolymer (Eudragit® E PO)	Evonik Industries AG, Deutschland	24938-16-7
COMPRECEL® Mikrokristalline Cellulose	Mingtai Chemicals CO LTD, Taiwan	9004-34-6
Ethanol	VWR International GmbH, USA	64-17-5
FD&C Blue No. 1	Sensient Technologies Corp., USA	3844-45-9
Indium	Perkin-Elmer Inc., USA	7440-74-6
Kaliumdihydrogenphosphat	Caesar & Loretz GmbH, Deutschland	7778-77-0
Methanol	VWR International GmbH, USA	67-56-1
Natriumhydroxid	Carl Roth GmbH + Co. KG, Deutschland	1310-73-2
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat	VWR International GmbH, Deutschland	10039-32-4
Pufferlösungen	Hanna Instruments GmbH, Deutschland	Nicht angegeben
Saccharose	Südzucker AG, Deutschland	Nicht angegeben
Salzsäure 37 %	Merck Chemicals GmbH, Deutschland	7647-01-0
Tempo®	Essity, Schweden	Nicht angegeben

**Tabelle 6:** Auflistung der verwendeten Geräte.

Gerät	Hersteller/Lieferant
Aeromatic Wirbelbettrockner	Hermal Kurt Herrmanns GmbH, Schweiz
Aluminiumpfännchen 40 µL mit Deckel	Perkin-Elmer Inc., USA
Bechergläser, verschiedene Größen	DURAN Produktion GmbH & Co. KG, Deutschland
BELSORP mini-II	MicrotracBEL Corp., Japan
Bügelmessschraube 293-821-30	Mitutoyo Corp., Japan
DSC 7	Perkin-Elmer Inc., USA
Eppendorf Multipette	Eppendorf AG, Deutschland
Glastrichter	Nicht angegeben
Heizofen	Heraeus GmbH, Deutschland
Kolbenhubpipette	Eppendorf AG, Deutschland
Korsch EK0	Korsch AG, Deutschland
Krimpzange	Perkin-Elmer Inc., USA
Magnetrührer IKA RCT basic	IKA Werke GmbH & Co. KG, Deutschland
Mahlbecher 50 mL	Retsch GmbH, Deutschland
Messkolben, verschiedene Größen	DURAN Produktion GmbH & Co. KG, Deutschland

Messzylinder, 50, 100 und 1000 mL	Th. Geyer GmbH & Co. KG, Deutschland
Mikrowaage MC 5	Sartorius AG, Deutschland
Mörser mit Pistill	Nicht angegeben
Moticam 5.0	Motic Deutschland GmbH, Deutschland
Multiscan GO™	Thermo Fisher Scientific Corp., USA
Nylonangeldraht	Specitec, Japan
Objektträger mit Deckgläschen	Thermo Fisher Scientific Corp., USA
Ohaus PA2102C Präzisionswaage	Ohaus Corp., USA
Olympus BX53 Lichtmikroskop	Olympus K.K., Japan
Olympus SC50 CMOS Digitalkamera	Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Deutschland
Papierschöpfrahmens	Creativ-Discount & Party-Discount Rhein-Ruhr GmbH & Co. KG, Deutschland
pH-Tester	Hanna Instruments GmbH, Deutschland
Pinzette	Nicht angegeben
Pipettenspitzen (250, 1000 µL)	SARSTEDT AG & Co. KG, Deutschland
PIXcel Detektor	Malvern Panalytical B.V., Niederlande
PTB 311E Bruchfestigkeitstester	Pharma Test Apparatebau GmbH, Deutschland
PTF 10ER Friabilitätstester	Pharma Test Apparatebau GmbH, Deutschland
PTG S3 Fließgeschwindigkeitstester	Pharma Test Apparatebau GmbH, Deutschland
PTG S3 Zubehör 10 mL Volumen	Pharma Test Apparatebau GmbH, Deutschland
PTWS 120D in-vitro Wirkstofffreisetzungstester	Pharma Test Apparatebau GmbH, Deutschland
PTZ S Zerfallszeitstester	Pharma Test Apparatebau GmbH, Deutschland
Pumpe IKA ISM816	IKA Werke GmbH & Co. KG, Deutschland
Rasterelektronenmikroskop Hitachi S-510	Hitachi High-Technologies Co., Ltd., Japan
Röntgen-Pulverdiffraktometer X'Pert Pro MDP	PANalytical/Philips B.V., Niederlande
Schere	Aldi GmbH & Co. KG, Deutschland
Schwingmühle MM 400	Retsch GmbH, Deutschland
Siebeinsätze 4,00, 2,80, 2,00 und 1,40 mm	Nicht angegeben
Siebgrößen 20, 40, 63, 80, 125, 180, 250, 425 und 630 µm	Retsch GmbH, Deutschland
Siebturm Typ Vibro	Retsch GmbH, Deutschland
Siliziumwafer	Philipps-Universität Marburg, Deutschland
Skalpell	B. Braun Melsungen AG, Deutschland
SONOREX RK 1028	BANDELIN electronic GmbH & Co. KG, Deutschland
Sprühflasche 100 mL	Woolworth GmbH, Deutschland
Sputtercoater S150	Edwards, Großbritannien
Stahlkugel 1 cm	Retsch GmbH, Deutschland
Stampfvolumeter PT-TD200	Pharma Test Apparatebau GmbH, Deutschland
Stempelwerkzeug für planar, bi-facettiert Tabletten	Ritter Pharma-Technik GmbH, Deutschland

Stereomikroskop Stemi 2000-C	Carl Zeiss AG, Deutschland
TB-215D Analysenwaagen	Denver Instrument GmbH, Deutschland
Transferpette S (200, 1000 µL)	BRAND GmbH & Co KG, Deutschland
Universalschüttlers SM-30	Edmund Bühler GmbH, Deutschland
UV-Vis 96-well Platte	Greiner Bio-One GmbH, Deutschland

**Tabelle 7:** Auflistung der verwendeten Software.

Software	Hersteller/Lieferant
BEL analysis	MicrotracBEL, Japan
CellSens Entry	Olympus K.K, Japan
Microsoft Office	Microsoft Corp., USA
Minitab® 18	Minitab Inc., USA
OriginPro 2017	OriginLab Corp., USA
Pyris Series DSC 7	Perkin-Elmer Inc., USA
Skant Re for Multiskan GO 3.2	Thermo Fisher Scientific Corp., USA
X'Pert Data Collector	Malvern Panalytical B.V., Niederlande
X'Pert Data Viewer	Malvern Panalytical B.V., Niederlande
X'Pert HighScore Plus	Malvern Panalytical B.V., Niederlande

**Tabelle 8:** Auflistung der verwendeten Verbrauchsmaterialien.

Material	Hersteller/Lieferant
Falcon	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deutschland
Objektträger, 76 mm x 26 mm	Thermo Fisher Scientific Corp., USA
Parafilm®	VWR International GmbH, Deutschland
Pipettenspitzen, 250 µL und 1000 µL	SARSTEDT AG & Co. KG, Deutschland
Reagiergefäß 1,5 mL	SARSTEDT AG & Co. KG, Deutschland
Rundfilter 0,6 µm	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Deutschland
Spritzenfilter 0,2 µm	VWR International GmbH, USA

## 3.2 Methoden

In diesem Abschnitt der Promotionsarbeit werden allgemein alle relevanten Methoden zur Realisierung der Zielsetzung beschrieben.

### 3.2.1 Präparation der Papiermaterialien

Für die Präparation der Papiermaterialien wurden zunächst die Papiermaterialien der verschiedenen Papiersorten mit einer Schere (Aldi GmbH & Co. KG, Deutschland) in Stücke geschnitten. Um Tabletten mit einer ausreichenden Größe herzustellen, wurden das Gewicht der Papierausschnitte auf circa 200 mg festgelegt. Zur Abschätzung der dazu benötigten Papiergröße wurden die Dichten der einzelnen Papiersorten durch Bestimmung der Höhe ermittelt, aus der wiederum das Volumen der Papierausschnitte und daraus entsprechend die Dichte (gemäß Masse/Volumen) bestimmt wurde (DIN EN ISO 534:2012-02). Gemäß dieser Grundlage wurde für jede Papiersorte die benötigte Papierfläche mit einem Gewicht von 200 mg bestimmt, ausgeschnitten und zur Massenprüfung gewogen. Anschließend wurden die Papierausschnitte für die Herstellung von smartFilms® oder für die direkte Verpressung von nicht-beladenen Tabletten bereitgestellt.

### 3.2.2 Herstellung von smartFilms®

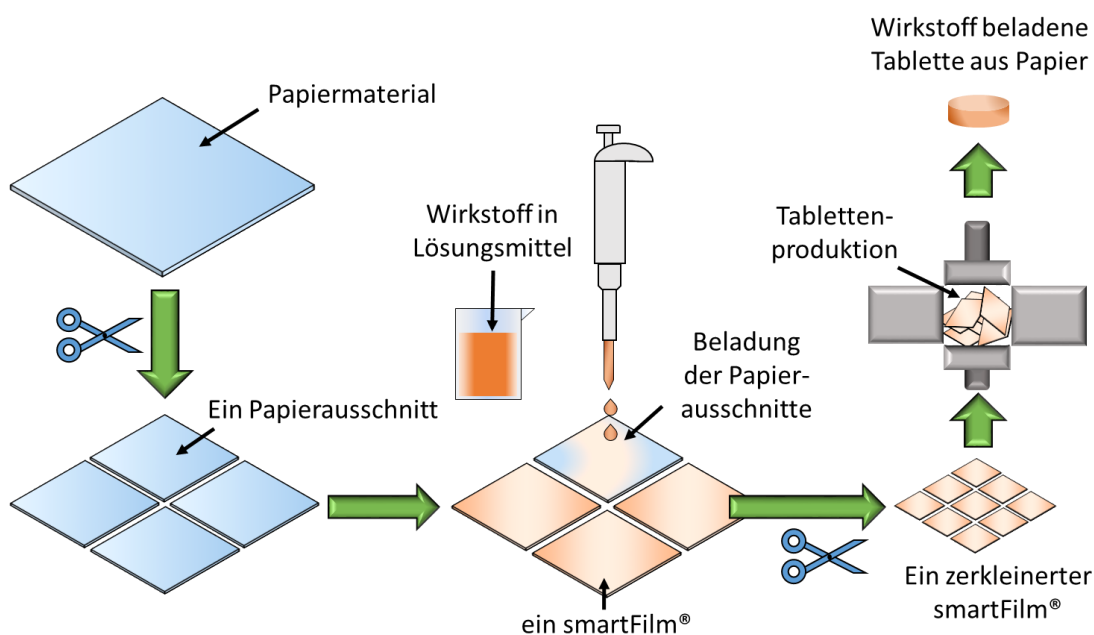
Die Herstellung von smartFilms® erfolgte gemäß einer modifizierten Herstellung von Lemke *et al.* (Lemke *et al.*, 2017). Dabei wurden die größendefinierten Papierausschnitte auf eine Trocknungsapparatur, einen Holzrahmen mit horizontal gespanntem Nylonangeldraht (Specitec, Japan), ausgebreitet und für die Beladung bereitgelegt. Anschließend wurden die Wirkstofflösungen zubereitet. Für die Herstellung von Coffein-smartFilms® wurde eine 20 mg/mL Lösung mit gereinigtem Wasser hergestellt und für Rutin-smartFilms® wurde eine 2,5 mg/mL Lösung mit Methanol verwendet. Nach der Herstellung wurden die Lösungen mit einem 0,6 µm großen Papierfilter (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Deutschland) filtriert. Anschließend wurden die Papierausschnitte mit einer Kolbenhubpipette (Eppendorf AG, Deutschland) in definierten Beladungszyklen von 250 µL Tropfen horizontal-zentral mit der Lösung beladen (**Abbildung 4**). Unmittelbar nach der Beladung erfolgte die Trocknung bei Raumtemperatur (circa 20 °C). Die beiden Herstellungsschritte wechselten sich bei mehrmaliger Beladung bis zum Erreichen der gewünschten Beladungskonzentration ab. Die so aufgebrauchten Wirkstoffe

präzipitierten mit fortschreitender Trocknung und wurden nach Verdunstung des Lösungsmittels dauerhaft in den Poren der Papiermaterialien eingelagert. Nach vollständiger Beladung wurden wirkstoffbeladene Papierträger als sogenannte smartFilms® bezeichnet.

### 3.2.3 Herstellung von Tabletten

#### 3.2.3.1 Manuelle Produktion von Tabletten

Die Produktion von flachen, bi-facettierten, Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Masse von etwa 200 mg wurde mithilfe der Exzenterpresse (EK0, Korsch AG, Deutschland) und einem entsprechenden Stempelwerkzeug (Ritter Pharma-Technik GmbH, Deutschland) durchgeführt. Für die Herstellung der Tabletten wurde der Papierausschnitt aus Kapitel 3.2.1 oder die smartFilms® aus Kapitel 3.2.2 mithilfe einer Schere in circa 1 x 1 cm kleine Ausschnitte geschnitten und manuell in die Matrize der Tablettenpresse gefüllt (**Abbildung 4**). Die Verpressung zur Tablette erfolgte für die Papierausschnitte manuell durch Rotation der Tablettenpressenwelle. Nach Verpressung wurde die Tablette manuell aus der Matrize entnommen und für weitere Versuche in einem Falcon (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deutschland) bei Raumtemperatur gelagert.



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung zur Produktion von Papiertablette aus smartFilm®.

In **Abbildung 4** ist die Produktion von wirkstoffbeladenen Tabletten aus einem Papiermaterial zusammenfassend dargestellt. Dieser Herstellungsprozess wurde für alle in dieser Promotionsarbeit hergestellten wirkstoffhaltigen smartFilms® angewendet.

#### 3.2.3.2 Automatisierte Produktion von Pellets und Pulver zu Tabletten

Die automatisierte Herstellung zu Tabletten erfolgte zunächst durch eine Befüllung des Füllschuhs der Exzenterpresse mit Pellets (Kapitel 4.2) oder Pulver (Kapitel 4.4). Anschließend wurden die Stempelhöhe, sowie die Füllmatrix für Tabletten aus Pellets (Kapitel 4.2) so angepasst, dass Tabletten mit einer maximalen Füllmenge hergestellt werden konnten. Für die Herstellung der Tabletten aus Pulver (Kapitel 4.4) wurden die Stempelhöhen eingestellt, dass Tabletten mit einem Durchschnittsgewicht von circa 240 mg entstanden. Die Tablettenpresse wurde mit einer maximalen Presskraft von circa 30 kN betrieben. Sämtliche Tabletten wurden bis zur Weiterverwendung in einem Falcon bei Raumtemperatur gelagert.

### 3.2.4 Charakterisierung von Tabletten gemäß Europäischem Arzneibuch

Die Charakterisierung aller in dieser Promotionsarbeit hergestellten Tabletten wurde gemäß den „Allgemeinen Methoden der pharmazeutischen Technologie“ (Kapitel 2.9) des Pharm. Eur. 8.0 durchgeführt. Die Testergebnisse wurden als erfolgreich angesehen, wenn die Testvoraussetzung erfüllt und die Ergebnisse den Anforderungen des Pharm. Eur. entsprachen.

#### 3.2.4.1 Gleichförmigkeit der Masse

Die Gleichförmigkeit der Masse wurde nach der Pharm. Eur. Testmethode 2.9.5 durchgeführt (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.5, 2014). Es wurden zufällig 20 Tabletten ausgewählt und gewogen. Anschließend wurde die durchschnittliche Masse berechnet und die davon prozentuale Abweichung jeder einzelnen Masse bestimmt. Bei höchstens 2 der 20 Einheiten darf die Einzelmasse um einen höheren Prozentsatz von der Durchschnittsmasse abweichen (Tabletten zwischen 80 und 250 mg nicht mehr als 7,5 %; Tabletten mit einem Gewicht höher als 250 mg nicht mehr als 5 %). Es darf jedoch bei keiner Einheit die Masse um mehr als das Doppelte dieses Prozentsatzes abweichen (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.40, 2014).

#### 3.2.4.2 Gleichförmigkeit des Gehalts

Die Gleichförmigkeit des Gehalts wurde für Coffein- und Rutin beladene Tabletten gemäß der Pharm. Eur. Testmethode 2.9.6 durchgeführt (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.6, 2014). Insgesamt wurden 6 zufällig ausgewählte Tabletten bereitgelegt. Jede Tablette wurde in einem mit gereinigtem Wasser (Coffein-Tabletten) oder Phosphat-Puffer pH 6.8 (Rutin-Tabletten) gefülltem Messkolben mit Rührfisch gegeben und der Versuch für 24 h angesetzt. Nach Ablauf wurden Proben entnommen und der Wirkstoffgehalt durch UV/Vis-Spektroskopie (Multiscan GO™, Thermo Fisher Scientific Corp., USA) bestimmt. Die Zubereitungen entsprachen den Anforderungen des Pharm. Eur., wenn der individuelle Gehalt der einzelnen Tabletten innerhalb von 85 – 115 % des mittleren Gehalts lag.

#### 3.2.4.3 UV/Vis-Spektroskopie

Die UV/Vis-Spektroskopie wurde zur quantitativen Bestimmung des gleichförmigen Gehalts von Tabletten (Kapitel 3.2.4.2), sowie für die in-vitro Wirkstofffreisetzung von smartFilms® und Tabletten (Kapitel 3.2.4.7) genutzt. Für die quantitative Bestimmung wurde zunächst eine vorher aufgenommene Kalibriergerade mit einer definierten quantitativen Zusammensetzung erstellt und zugeordnet. Dabei wurde die Absorption durch Messung des Spektrums (200 – 400 nm) und durch Bestimmung des jeweiligen charakteristischen Absorptionsmaximums jedes Wirkstoffs ausgewählt. Alle Proben wurden vor der Vermessung 5 min bei 20 °C im Photometer (Multiscan GO™, Thermo Fisher Scientific Corp., USA) inkubiert. Das charakteristische Absorptionsmaximum für Coffein lag bei 274 nm und das für Rutin bei 263 nm (Solovchenko, 2010; Ahmad Bhawani *et al.*, 2015).

#### 3.2.4.4 Bruchfestigkeit

Die Bruchfestigkeit von Tabletten wurde gemäß der Pharm. Eur. Testmethode 2.9.8 untersucht (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.8, 2014). Die Tabletten wurden getestet, indem diese horizontal zwischen den Backen des Härteprüfgeräts (PTB 311E, Pharma Test Apparatebau AG, Deutschland) platziert und die zum Brechen der Tabletten erforderliche Kraft gemessen wurde. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert, Minimum und Maximum der gemessenen Kräfte dargestellt. Die Bruchfestigkeit wurde als ausreichend angesehen, wenn diese mindestens einen Wert von 80 N besaß und zwischen 80 und 160 N lag.

#### 3.2.4.5 Friabilität

Der Abrieb wurde gemäß der Pharm. Eur. Testmethode 2.9.7 unter Verwendung eines Friabilators, ausgestattet mit einer Abriebstrommel (PTF 10ER, Pharma Test Apparatebau AG, Deutschland), bestimmt (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.7, 2014). Das Verfahren wurde mit einer Masse von annähernd 6,5 g an Tabletten durchgeführt, um eine ausreichende Aussagekraft über den Abrieb einer Tablettencharge zu erhalten. Vor dem Testen wurden alle Tabletten sorgfältig mit einem Pinsel entstaubt und die Masse an Tabletten genau bestimmt. Anschließend wurden die Tabletten in den Trommeleinsatz des Instruments gegeben. Nach 100 automatischen Drehungen der Trommel wurden die Tabletten entfernt, mit einem Pinsel erneut entstaubt und gewogen. Der Massenverlust in Prozent wurde bestimmt und ein maximaler Gewichtsverlust durch Abrieb von weniger als 1,0 % der Gesamtmasse als arzneibuchkonform angesehen.

#### 3.2.4.6 Zerfallsprüfung

Der Zerfall von Tabletten wurde mittels der Pharm. Eur. Testmethode 2.9.1 in Wasser untersucht (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.1, 2014). Im Falle von überzogenen Tabletten wurden diese im Zerfallsmedium 0,1 M HCl (*simulated gastric fluid*, SGF) mit  $0,95 \leq \text{pH} \leq 1,05$  zur Simulation des Magensaftes durchgeführt. Insgesamt wurden 6 Tabletten einzeln in die Hohlräume des Zerfallstesters (PTZ S, Pharma Test Apparatebau AG, Deutschland) gegeben und die Zeit bis zum vollständigen Zerfall gemessen. Die Tabletten wurden während der Testung in einem Abstand von 50 – 60 mm und einer Frequenz von 29 – 32 Bewegungen/min auf und ab bewegt. Die Temperatur des Zerfallsmediums wurde konstant bei  $37 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$  gehalten. Die Zubereitungen entsprachen dem Arzneibuch, wenn nicht überzogene Tabletten innerhalb von 15 min und überzogene Tabletten innerhalb von 30 min zerfielen.

#### 3.2.4.7 In-vitro Wirkstofffreisetzung

Mit der in-vitro Wirkstofffreisetzung wurde das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Wirkstoffabgabe aus der jeweiligen Applikationsform, z.B. Tablette, in einem Freisetzungsmedium ermittelt. Die Wirkstofffreisetzung wurde für Coffein- und Rutin beladene smartFilms® und Tabletten sowie für das jeweilige Bulkmaterial, gemäß der Pharm. Eur. Testmethode 2.9.3 unter Verwendung der Blattrührerapparatur (Apparatur 2) mit dem PTWS 120D Instrument (Pharma Test Apparatebau AG, Deutschland) durchgeführt (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.3, 2014). Die Rührgeschwindigkeit der Blattrührerapparatur wurde standardmäßig



auf 100 rpm eingestellt. Für die Coffein-Proben wurde in jedes Probengefäß 900 mL gereinigtes Wasser gefüllt. Für Rutin-Proben wurden 500 mL einer wässrigen Phosphatpufferlösung mit  $6,75 \leq \text{pH} \leq 6,85$  zur Simulation des physiologischen Dünndarms in die Probengefäße gefüllt. Der pH-Wert wurde mit einem pH-Meter (Hanna Instruments GmbH, Deutschland) gemessen. Das pH-Meter wurde vor Benutzung durch eine Zweipunkt-Kalibrierung mit zwei verschiedenen Pufferlösungen überprüft. Alle verwendeten Freisetzungsmedien wurden vor Benutzung im Ultraschallbad SONOREX RK 1028 (BANDELIN electronic GmbH & Co. KG, Deutschland) mit einer Ultraschallfrequenz von 35 kHz für 10 min entgast. Die Temperatur der Freisetzungsmedien wurde konstant bei  $37 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$  gehalten und mittels Thermostat kontrolliert. Der Probenzug aus dem Freisetzungsmedium erfolgte manuell nach definierten Zeitintervallen. Bei jedem Probenzug wurden mittels Pipette 3 mL zur Untersuchung entnommen und sofort wieder mit 3 mL temperiertem Freisetzungsmedium ersetzt. Anschließend erfolgte eine Spritzenfiltration ( $0,2 \text{ }\mu\text{m}$  Porengröße) in ein Reagiergefäß, um ungelöste Substanzen sowie Papierreste abzutrennen. Die Vermessung der Freisetzungsproben wurde gemäß Kapitel 3.2.4.3 mittels UV/Vis-Spektroskopie bestimmt. Die Ergebnisse wurden in einem Freisetzungsdiagramm ausgewertet, wobei die Zeit [min oder h] gegen die Wirkstoffkonzentration [%] aufgetragen wurde.

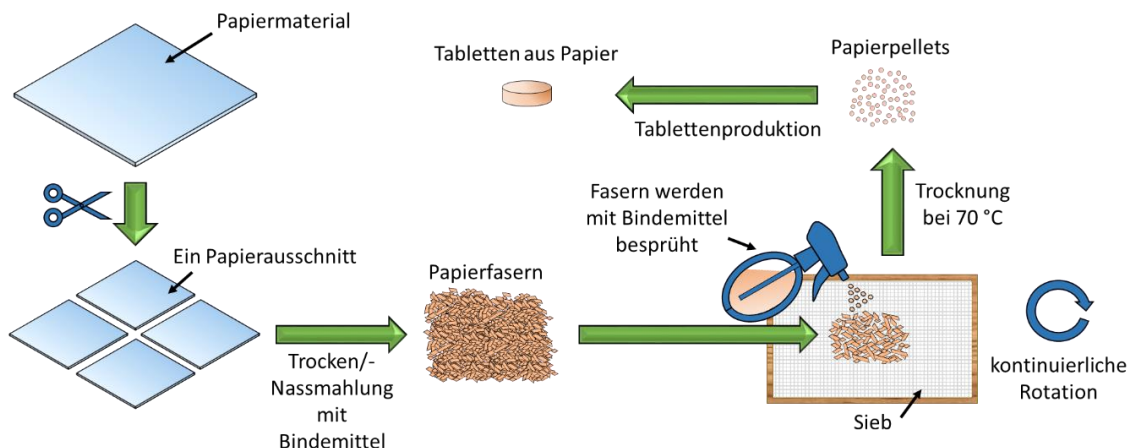
### 3.2.5 Überzug von Tabletten mit Eudragit® E PO

Tabletten aus der Papiergrundlage Taschentuch wurden mit einem wasserlöslichen Aminoalkylmethacrylat-Copolymer (Eudragit E PO, Evonik Industries AG, Deutschland) überzogen, um einen verzögerten Zerfall der Tabletten zu erreichen (Evonik Industries AG, 2019a). Dazu wurde zunächst eine 15 %ige Polymerlösung (m/m) in Ethanol 99 % hergestellt. Anschließend wurden die Tabletten kurz in die Lösung eingetaucht und nach vollständiger Benetzung der Tablette sofort wieder aus der Lösung entfernt. Nach der Trocknung bei Raumtemperatur wurden die überzogenen Tabletten mit einer Bügelmessschraube 293-821-30 (Mitutoyo Corp., Japan) hinsichtlich Dicke und Durchmesser charakterisiert und daraus die Volumenvergrößerung errechnet. Darauf folgend wurde für drei Tabletten eine Zerfallsbestimmung in einem Becherglas durchgeführt. Dazu wurde das Becherglas zur Simulation des Magensaftes mit einer 0,1 M HCl-Lösung gefüllt und die Zerfallszeit bestimmt. Die Ergebnisse wurden mit nicht überzogenen Tabletten aus Papier verglichen.

Danach wurde die Polymerlösung mit wenigen Kristallen des blauen Farbstoffes FD&C Blue No. 1 (Sensient Technologies Corp., USA) versetzt und 10 Tabletten mit dem Farbstoff durch kurzes Eintauchen überzogen. Nach Trocknung bei Raumtemperatur wurden die Tabletten mit einem Skalpell vertikal zerteilt. Die Dicke, sowie Homogenität des Überzugs wurden anschließend durch Vermessung der farbigen Schichtdicke der Tablette mithilfe des Olympus BX53 Lichtmikroskops (Olympus Cooperation K.K., Japan) und der Olympus SC50 CMOS Digitalkamera (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Deutschland) bestimmt. Die Auswertung fand im Softwareprogramm CellSens Entry (Olympus K.K., Japan) statt.

### 3.2.6 Herstellung von Pellets aus Papier

Die Herstellung von Pellets aus Papier erfolgte in mehreren Schritten (**Abbildung 5**). Dabei wurde für die Herstellung von Pellets aus Papier ausschließlich Taschentuch (Tempo®, Essity AB, Schweden) verwendet. Zunächst wurde ein Taschentuch mit einer Schere in 5 x 5 cm große Stücke zerschnitten. Die Papierausschnitte wurden mit einer Messermühle (Aicok Co. Ltd., China) für mehrere Sekunden trocken bei Raumtemperatur gemahlen. Anschließend wurde mit einer handelsüblichen Sprühflasche (Woolworth GmbH, Deutschland) eine definierte Menge an Bindemittel (Wasser oder Saccharose/Wasser-Lösung) auf die feinen Cellulosefasern gesprüht und für mehrere Sekunden in der Messermühle nassgemahlen. Danach wurden die feuchten Papierfasern auf das Sieb des Papierschöpfrahmens (Creativ-Discount & Party-Discount Rhein-Ruhr GmbH & Co. KG, Deutschland) übertragen, dieser in die Vorrichtung des Universalschüttlers SM-30 (Edmund Bühler GmbH, Deutschland) eingespannt und für wenige Minuten bei Raumtemperatur und Maximalumdrehung (300 rpm) kontinuierlich rotiert (**Abbildung 5**). Während der Rotation wurden die Papierfasern nach definierten Intervallen erneut mit dem Bindemittel besprüht, sodass sphärische Papieragglomerate entstanden. Schließlich wurden die feuchten Papieragglomerate auf Aluminiumfolie ausgebreitet und über Nacht bei 70 °C im Ofen (Heraeus GmbH, Deutschland) getrocknet. Anschließend wurden die trockenen Papierpellets von der Aluminiumfolie entfernt und im Becherglas mit Parafilm® verschlossen bei Raumtemperatur gelagert.



**Abbildung 5:** Schematische Darstellung der Produktion von Papierpellets mit anschließender Verpressung zur Tablette.

Für den Herstellungsprozess wurden unterschiedliche Herstellungsparameter getestet, um einen optimalen Produktionsprozess zu ermöglichen (Kapitel 4.2.1). Die genauen Parameter, mit denen alle Pellets aus Papier hergestellt wurden, sind ausführlich in der **Tabelle 11** im Kapitel 4.2.1 dargestellt. Weiterhin wurden für die Herstellung der Pellets zwei unterschiedliche Bindemittel eingesetzt. Zunächst erfolgte eine Herstellung von Pellets mithilfe von Wasser. Nach Optimierung des Herstellungsprozesses wurden Pellets mit einer 50 %igen Saccharose/Wasser-Lösung (m/m) als Bindemittel hergestellt. Mit beiden Bindemitteln wurden Tabletten hergestellt, die nach den in Kapitel 3.2.4 beschriebenen Methoden charakterisiert wurden.

### 3.2.7 Scale-up Methode durch Beladung von Papier mit Rutin

Die Beladung von Papier wurde mithilfe des Aeromatic Wirbelbettrockners (Hermal Kurt Herrmanns GmbH, MuttENZ, Schweiz) und der Pumpe IKA ISM816 (IKA Werke GmbH & Co. KG Deutschland) durchgeführt. Für die Beladung von Taschentuch wurde das Papier zunächst mit einer Schere in 5 x 5 cm große Teilstücke zerschnitten und mit der Messermühle (Aicok Co. Ltd., China) für mehrere Sekunden trocken bei Raumtemperatur vermahlen. Anschließend wurden 20 g der trockenen Papierfasern in den Wirbelbettsschichter gegeben und mit der Rutin/Methanollösung besprüht. Die Pumpe wurde dabei mit einer Drehzahl von 70 rpm betrieben. Folgende optimierte Parameter wurden während der Beladung angewandt: Luftdurchsatz von 7500 m<sup>3</sup>/h, Druckluft von 2,5 bar und eine Temperatur der Zuluft von 50 °C. Nach fertiger Beladung wurden die wirkstoffbeladenen Celluloseflocken über Nacht bei 70 °C im Ofen (Heraeus GmbH, Deutschland) getrocknet, um restliches Methanol zu verdampfen.

Anschließend wurden die wirkstoffbeladenen Cellulosefasern gemäß Kapitel 3.2.6 mit der Messermühle und der Saccharose/Wasser-Mischung nassvermahlen und auf das Sieb des Papierschöpfrahmens (Creativ-Discount & Party-Discount Rhein-Ruhr GmbH & Co. KG, Deutschland) gegeben. Das Sieb wurde auf dem Universalschüttler SM-30 (Edmund Bühler GmbH, Deutschland) eingespannt und bei 300 rpm unter halbminütigem Sprühen mit der Saccharose/Wasser-Mischung für 3 Minuten zu Pellets ausgerundet. Die feuchten, wirkstoffbeladenen Pellets wurden erneut über Nacht bei 70 °C im Ofen getrocknet und anschließend in eine Schottflasche überführt.

### 3.2.8 Scale-up Methode durch Zerkleinerung von smartFilms® zu Pulver

Die Zerkleinerung von smartFilms® zu Pulver wurde mithilfe der Schwingmühle MM 400 (Retsch GmbH, Deutschland) durchgeführt. Dazu wurden zunächst smartFilms® hergestellt, indem das Papiermaterial Einwegwaschlappen mit einer definierten Konzentration an Rutin-Lösung beladen wurde. Nach der Trocknung wurden zwei smartFilms® in ungefähr 1 cm<sup>2</sup> große Stücke geschnitten und mit einer 1 cm großen Metallkugel (Retsch GmbH, Deutschland) in einen 50 mL Mahlbecher (Retsch GmbH, Deutschland) gegeben. Die Zerkleinerung wurde bei 30 Hz (entspricht circa 1800 Schwingungen pro Minute) für 10 min durchgeführt. Anschließend wurden die Pulverproben in einem Mörser gesammelt und restliche Agglomerate mit einem Porzellanpistill vorsichtig zerstoßen. Das feine Pulver wurde in einem Falcon für weitere Versuche gesammelt und bei Raumtemperatur gelagert.

### 3.2.9 Charakterisierung von Pellets und Pulver gemäß Europäischem Arzneibuch

Im Folgenden wird die Untersuchung von Pulvern und Pellets aus Papier gemäß den „Allgemeinen Methoden der pharmazeutischen Technologie“ (Kapitel 2.9) des Pharm. Eur. 8.0 durchgeführt.

#### 3.2.9.1 Mikroskopische Untersuchung

- Pellets

Hergestellte Pellets wurden mit dem Stereomikroskop Stemi 2000-C (Carl Zeiss AG, Deutschland) und der Kamera Moticam 5.0 (Motic GmbH, Deutschland) unter einer 13-fachen Vergrößerung

analysiert. Der sogenannte Feret-Durchmesser sowie der im 90 ° Winkel dazu stehende Feret-Durchmesser, wurden analog zur Methode 2.9.37 des Pharm. Eur. durch Analyse der Länge und der Breite von 100 zufällig ausgewählten Pellets bestimmt (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.37, 2014).

Es erfolgte ein Vergleich zwischen Pellets, die mit dem Bindemittel Wasser hergestellt wurden und Pellets, die mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser hergestellt wurden. Die Datenreihen wurden in Excel aufgetragen und das Seitenverhältnis *aspect ratio* (AR) wie folgt berechnet (Serno *et al.*, 2016):

$$AR = \frac{d_{\max(\text{Feret})}}{d_{90^\circ(d_{\max})}}$$

$d_{\max(\text{Feret})}$  = maximaler Feret-Durchmesser

$d_{90^\circ(d_{\max})}$  = Feret-Durchmesser im 90 ° Winkel zu  $d_{\max(\text{Feret})}$

- Pulver

Für die Bestimmung der Pulvergröße wurden Pulverproben mit dem Olympus BX53 Lichtmikroskop (Olympus Cooperation K.K., Japan) und mit der Olympus SC50 CMOS Digitalkamera (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Deutschland) unter einer 20-fachen Vergrößerung analysiert. Analog zur mikroskopischen Untersuchung von Pellets wurden 100 Pulverpartikel zufällig ausgewählt und der Feret-Durchmesser, der Feret-Durchmesser im 90 ° Winkel dazu, sowie das Seitenverhältnis AR berechnet (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.37, 2014).

### 3.2.9.2 Bestimmung der Partikelgrößenverteilung durch analytisches Sieben

Die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung von Pellets und Pulver wurde in Anlehnung an die Vorgaben der „Allgemeinen Methoden der pharmazeutischen Technologie“ (Kapitel 2.9.38) des Pharm. Eur. 8.0 durchgeführt.

- Bestimmung der Größenverteilung von Pellets

Die Größenverteilung von Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser und Saccharose/Wasser, wurde durch Siebung bestimmt und miteinander verglichen. Für jeden Siebdurchgang wurde ein Gesamtgewicht von 25 g Pellets in einer dreimaligen Wiederholung verwendet. Die Siebgrößen wurden gemäß der (ISO 3310-1:2016) „Analyse – Technische Anforderungen und Prüfung – Teil 1: Analysensiebe mit Metalldrahtgewebe“, sowie der Tabelle

2.9.38-1 aus den allgemeinen Methoden ausgewählt (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.38, 2014). Die Vorauswahl der Siebe wurde durch die vorher durchgeführte mikroskopische Untersuchung getroffen. Es wurden Siebe mit den Siebgrößen 4,0 mm, 2,80 mm, 2,00 mm und 1,40 mm der Standardgrößen R20/3 verwendet. Da die Siebe aufgrund ihrer Größe nicht in einen Siebturm eingespannt werden konnten, wurde eine manuelle Siebung bei Raumtemperatur unter möglichst konstanter Luftfeuchtigkeit von circa 25 % durchgeführt. Die manuelle Siebung wurde von einer einzigen Person durchgeführt, um Abweichungen des Siebrhythmus und der Siebintervalle auszuschließen. Pro Siebeinlage wurde eine 5-minütige Klopf-siebung durchgeführt. Die Siebungen erfolgten nacheinander von der größten bis zur kleinsten Maschenweite (Batel, 1971). Anschließend wurde der Siebrückstand von jedem Sieb vorsichtig entnommen, in ein Becherglas überführt und auf einer Analysenwaage genau abgewogen. Die durchschnittliche Masse wurde für jeden Siebrückstand pro Siebgröße bestimmt und als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Kumulative Siebrückstände wurden berechnet, indem die Siebmasse pro Siebgröße im Siebdurchgang zu 100 % aufaddiert wurde.

- Bestimmung der Größenverteilung von Pulvern und optimierten Rutin-Pellets

Die Bestimmung der Größenverteilung aus smartFilms® hergestelltem Pulver (Kapitel 4.4.6) wurde gemäß der Methode „mechanisches Rütteln (Trockensiebmethode)“ durchgeführt (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.38, 2014). Dazu wurde der Siebturm Vibro (Retsch GmbH, Deutschland) mit den Siebgrößen 20, 40, 63, 80, 125, 180, 250, 425 und 630  $\mu\text{m}$  (Retsch GmbH, Deutschland) verwendet. Für die optimierten Rutin-Pellets (Kapitel 4.4.5.4) wurden die Siebgrößen 250, 500, 710, 850, 1000, 1400 und 2000  $\mu\text{m}$  verwendet. Die Vorauswahl der Siebe erfolgte auch hier durch die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung. Zunächst wurde für jede Siebgröße das Leergewicht mittels Präzisionswaage PA2102C (Ohaus Corp., USA) bestimmt. Nach Zusammensetzung des Siebturms wurden 20 g des Rutin smartFilm®-Pulvers bzw. der optimierten Rutin-Pellets auf das oberste Sieb gegeben und 5 min mechanisch im Dauerbetrieb bei 50 Hz gerüttelt. Nach Beendigung wurden die Siebe mit dem Siebrückstand erneut vorsichtig gewogen und die Abweichung zum Leergewicht bestimmt. Alle Siebe wurden mittels Druckluft komplett gereinigt und wieder zum Siebturm zusammengesetzt. Erneut wurden 20 g Pulver oder optimierten Rutin-Pellets auf das oberste Sieb gegeben und der Versuch wiederholt. „Der Endpunkt der Siebanalyse wurde erreicht, wenn die Masse auf jedem Sieb um nicht mehr als 5 % von der zuvor auf dem Sieb bestimmten Masse abwich (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.38, 2014).“ Die durchschnittliche Masse aus drei Messungen wurde für jeden Siebrückstand pro

Siebgröße bestimmt. Anschließend erfolgte die kumulative Bestimmung der Durchgangssummen, sowie der Rückstandssummen durch Addition der jeweiligen Massen zu 100 %. Die Ergebnisse wurden in einer Summenverteilungskurve zusammengefügt und der Median der Größenverteilung des Pulvers bestimmt.

### 3.2.9.3 Stampf- und Schüttdichte

Die Schütt- und Stampfdichte von Pellets und Pulvern wurde mit dem Stampfvolumeter PT-TD200 (Pharma Test Apparatebau AG, Deutschland) nach der Testmethode (Kapitel 2.9.34) des Pharm. Eur. in einem 250 mL Messzylinder (für Pellets) bzw. in einem 50 mL Messzylinder (für Pulver) durchgeführt (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.34, 2014). Für alle Proben wurde zunächst das Schüttvolumen durch Einfüllen von 50 g Pellets oder 25 g Pulver durch Ablesen der Skala am Messzylinder bestimmt. Anschließend wurde der Messzylinder mit eingefüllter Probe in die Halterung des Instruments fixiert und 10, 500 und 1250 Stampfbewegungen ausgesetzt. Die entsprechenden Stampfvolumina  $V_{10}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$  wurden durch Ablesen der Skala am Messzylinder bestimmt. War die Abweichung zwischen  $V_{500}$  und  $V_{1250}$  größer als 2 mL, musste der Versuch erneut mit 1250 Stampfbewegungen wiederholt werden. Zur Bestimmung der Schütt/- und Stampfdichte wurden die Masse von Pellets/Pulver durch die entsprechenden Volumina geteilt. Um Aussagen über das Fließeigenschaften von Pellets und Pulver durch Krafteinwirkungen wie Rütteln oder Stampfen zu erhalten, wurden zusätzlich aus der Stampf- und Schüttdichte der Hausner-Faktor (HF) und der Carr-Index (CI) als Maß für die Kompressibilität mit folgenden Gleichungen bestimmt (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.34, 2014):

$$HF = \frac{\rho_{Stampf}}{\rho_{Schütt}}$$

$$CI = 100 * \left(1 - \frac{\rho_{Schütt}}{\rho_{Stampf}}\right)$$

$\rho_{Stampf}$  = Stampfdichte

$\rho_{Schütt}$  = Schüttdichte

### 3.2.9.4 Schüttwinkel

Der Schüttwinkel von Pulvern wurde mit dem Rieselfähigkeitsprüfgerät (Karg GmbH, Deutschland) nach der Methode „Schüttwinkel nach Abfließen, Auslaufwinkel“ (Kapitel 2.9.36)

des Pharm. Eur. bestimmt (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.36, 2014). Dazu wurde eine Pulver- oder optimierte Pelletmenge von 50 g in den Trichter des Prüfgeräts eingefüllt. Die Messung wurde durch Drehen der Abflusssicherung gestartet und im Trichter anhaftende Pulverpartikel durch Drehen eines Schabers vorsichtig gelöst. Nach dem Ausfließen des Pulvers bildet sich auf der Basis des Geräts ein Pulverkegel. Anschließend lässt sich die Höhe des Pulverkegels durch Abmessen mithilfe eines Schieberegels ermitteln. Die Bestimmung des Schüttwinkels erfolgte mit folgender Gleichung (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.36, 2014):

$$\tan (\alpha) = \frac{h}{0,5 * d_{Basis}}$$

$\alpha$  = Schüttwinkel

h = Höhe des Pulverkegels

$d_{Basis}$  = Durchmesser der verwendeten Basis

#### 3.2.9.5 Fließgeschwindigkeit

Die Fließgeschwindigkeit von Pulvern und optimierten Pellets wurde gemäß den Methoden (Kapitel 2.9.16 und 2.9.36) des Pharm. Eur. mit dem automatischen Pulverflussanalysator PTG S3 (Pharma Test Apparatebau AG, Deutschland) durchgeführt (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.16, 2014; Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.36, 2014). Dazu wurde die Apparatur mit einem 100 mL Fülltrichter und dem dazugehörigen Rührer (Pharma Test Apparatebau AG, Deutschland) bestückt. Der Fülltrichter wurde komplett mit dem zu untersuchenden Pulver befüllt und automatisch die Fließzeit durch Öffnen des Trichterdeckels und mithilfe einer Feinwaage (Sartorius AG, Deutschland) bestimmt. Zur Ermittlung der optimalen Fließgeschwindigkeit eines Pulvers wurde der Pulvermenge ein Fließregulierungsmittel zugesetzt. Durch die Zugabe von hochdispersem Siliciumdioxid (Aerosil® 200, Carl Roth GmbH, Deutschland) in steigenden Konzentrationen (0,1 % Schritte bezogen auf das absolute Gewicht der Pulvermenge) wurden die veränderten Fließgeschwindigkeiten bestimmt. Es erfolgte ein Vergleich der gemessenen Fließgeschwindigkeiten mit der dazugehörigen Fließregulierungsmittelkonzentration. Die Konzentration mit der höchsten Fließgeschwindigkeit wurde für die Herstellung von Rutin-Tabletten verwendet. Die Ergebnisse wurden in einem Diagramm zusammengefasst, indem die gewählte Konzentration des Fließmittels [%] gegen die Fließgeschwindigkeit in  $[g \cdot s^{-1}]$  aufgetragen wurde.

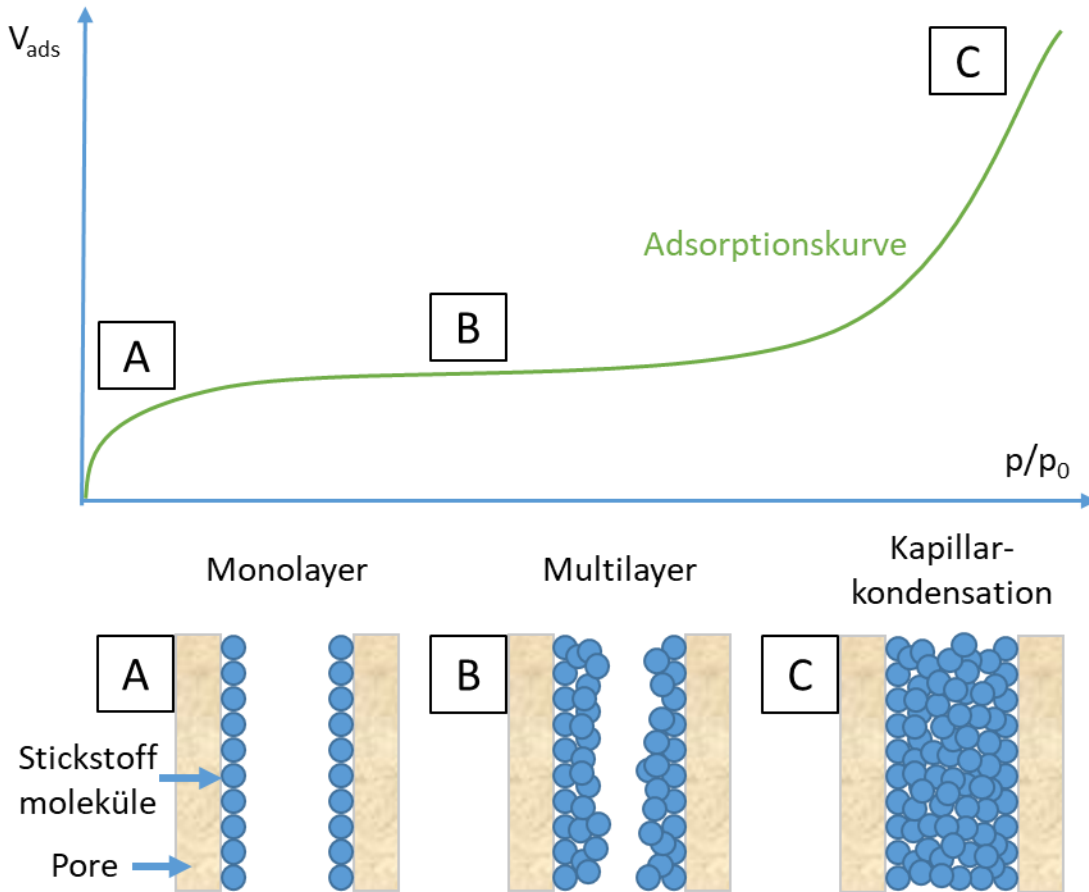


### 3.2.10 Untersuchungen der verschiedenen Papiergrundlagen

#### 3.2.10.1 Gasadsorption

Die Gasadsorption ist ein Sorptionsverfahren zur Untersuchung der Oberflächeneigenschaften von Feststoffen (Sing, 1985). Durch das chemisch inerte Gas Stickstoff lassen sich anhand von Gasadsorption- und Desorption Rückschlüsse auf die Oberfläche des Probenmaterials, sowie auf die spezifische Oberfläche, das Porenvolumen oder die Porengröße schließen (Naderi, 2015). Die Messung erfolgte auf Grundlage der „Allgemeinen Methoden der pharmazeutischen Technologie“ (Kapitel 2.9.26 Methode II) des Pharm. Eur. und der „Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Festkörpern mittels Gasadsorption - BET-Verfahren“ (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.26, 2014; ISO 9277:2010).

Für die Messung wurde eine Probenmenge von 0,20 g in jede Probenzelle (n=3) gegeben und mit dem Geräteport des Instruments BELSORP mini-II (MicrotracBEL Corp., Japan) verbunden. Es erfolgte eine Vorbehandlung der Proben zur vollständigen Entfernung von Verunreinigungen aus den Poren der Papiergrundlage, wie anhaftendes Wasser oder flüchtige Chemikalien. Hierfür wurden die Proben unter Vakuum im Heizmodul (MicrotracBEL Corp., Japan) für 8 Stunden bei 70 °C erhitzt. Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche erfolgte nach der BET-Methode, benannt nach den Erfindern S. Brauner, P. H. Emmett und E. Teller (Brunauer *et al.*, 1938). Diese basiert auf einer Mehrschichtadsorption von Stickstoffmolekülen auf der Oberfläche von Materialien und nutzt hierbei den linearen Bereich der Adsorptionskurve von  $0,05 \leq p/p_0 \leq 0,30$  aus (Rouquerol *et al.*, 1994). Innerhalb diesem relativen Druckbereich liegt ein Monolayer einzelner Stickstoffmole auf der Oberfläche, bzw. innerhalb der porösen Strukturen des Papierträgers, vor (**Abbildung 6 A**). Bei weiterer Porenfüllung mit Stickstoffmolekülen kommt es zu einer Multilayer Bildung (**Abbildung 6 B**) mit abschließender Kapillarkondensation (**Abbildung 6 C**), also einer vollständigen Sättigung der Pore mit Stickstoffmolekülen (Trunschke, 2013).



**Abbildung 6:** Adsorptionskurve der Celluloseprobe mit schematischer Porenfüllung von Stickstoffmolekülen während der Messung, modifiziert nach (Trunschke, 2013).

Die Auswertung der Messdaten erfolgte mithilfe des Softwareprogramms BEL Analysis (MicrotracBEL Corp., Japan). Die Untersuchung der BET-spezifischen Oberfläche wurde mit folgender Gleichung bestimmt (Brunauer *et al.*, 1938):

$$\frac{1}{W * (\frac{p_0}{p} - 1)} = \frac{1}{W_m * C} + \frac{C - 1}{W_m * C} * \frac{p}{p_0}$$

$W$  = Masse an adsorbiertem Gas

$p_0$  = Sättigungsdampfdruck

$p$  = Druck

$W_m$  = Masse des adsorbierten Gases in der Monoschicht

$C$  = BET-Konstante

Durch Auftragung des linken Terms gegen den relativen Druck erhält man eine Gerade, bestimmt durch den Achsenabschnitt  $a_{\text{BET}}$  und die Steigung  $b_{\text{BET}}$ . Anhand folgender Gleichung lässt sich sowohl die BET-Konstante  $C$  als auch die Masse des adsorbierten Gases in der Monoschicht  $W_m$  bestimmen (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.26, 2014):

$$a_{\text{BET}} = \frac{1}{W_m * C}$$

$a_{\text{BET}}$  = Ordinatenabschnitt

$W_m$  = Masse des adsorbierten Gases in der Monoschicht

$C$  = BET-Konstante

$$b_{\text{BET}} = \frac{C - 1}{W_m * C}$$

$b_{\text{BET}}$  = Steigung

$C$  = BET-Konstante

$W_m$  = Masse des adsorbierten Gases in der Monoschicht

Die Messwerte wurden als akzeptabel angesehen, wenn die BET-Konstante  $C$  keinen negativen Wert annahm. Zudem musste der lineare Bereich der Adsorptionskurve eine exzellente Linearität ( $R^2$ ) aufweisen (mind. 0,995), um reproduzierbare Daten zu liefern (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.26, 2014; ISO 9277:2010; ISO 15901-2:2006-12). Aus der Masse des adsorbierten Gases der Monoschicht ( $W_m$ ) lässt sich folgend die spezifische Oberfläche der Probe bestimmen (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.26, 2014):

$$\alpha_{\text{S,BET}} = \frac{V_M * N_A * A_{\text{St}}}{m_P * 22400}$$

$\alpha_{\text{S,BET}}$  = BET-spezifische Oberfläche

$V_M$  = Volumen des adsorbierten Gases in Millilitern

$N_A$  = Avogadrozahl

$A_{\text{St}}$  = Platzbedarf eines Stickstoffmoleküls (bei 77 K =  $1,62 \cdot 10^{-19} \text{ m}^2$ )

$m_P$  = Masse des Probenmaterials

22 400 = Volumen in Millilitern, welches 1 Mol des Prüfgases unter Normal-Temperatur- und Normal-Druckbedingungen einnimmt

Zusätzlich kann aus dem BET-Diagramm das Gesamtporenvolumen ( $V_p$ ) und der mittlere Porendurchmesser ( $d_p$ ) berechnet werden. Für die Kalibrierung des Gesamtporenvolumens wurde mittels Software zuerst das adsorbierte Volumen ( $V_a$ ) bei Relativdruck durch lineare Interpolation berechnet. Durch die Verwendung der allgemeinen Gasgleichung kann aus dem Messwert das adsorbierte Volumen der flüssigen Phase  $V_l$  und somit  $V_{\text{total}}$  berechnet werden (Rouquerol *et al.*, 1999).

$$V_p = \frac{V_a * M_g * P}{\rho_a * R * T}$$

$V_p$  = Gesamtporenvolumen

$V_a$  = adsorbierte Volumen

$M_g$  = Molekulares Gewicht Stickstoff

$P$  = Luftdruck bei Standardbedingungen

$\rho_a$  = Adsorptionsdichte

$R$  = Gaskonstante

$T$  = Temperatur

Der mittlere Porendurchmesser  $d_p$  kann durch folgend angegebene Formel errechnet werden (Rouquerol *et al.*, 1999):

$$d_p = \frac{4 * V_p}{\alpha_{S,BET}} * 10^{-3}$$

$d_p$  = mittlerer Porendurchmesser

$V_p$  = Gesamtporenvolumen

$\alpha_{S,BET}$  = BET-spezifische Oberfläche

### 3.2.10.2 Wirkstoffbeladungsreihen von smartFilms® für Kristallinitätsuntersuchungen

Für die Anfertigung der Wirkstoffbeladungsreihen wurden zunächst, wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben, die Papierausschnitte vorbereitet. Nach Präparation wurde eine Coffein-Wasserlösung (20 mg/mL) oder eine Rutin-Methanollösung (2,5 mg/mL) angefertigt und die Papierausschnitte mit der jeweiligen Wirkstofflösung in definierten Zyklen mit Zwischentrocknung beladen.

Für die Herstellung der Coffein-Beladungsreihen wurden smartFilms® mit einer absoluten Wirkstoffmenge/Film von 6, 15, 30, 45 oder 60 mg hergestellt. Die absolute Wirkstoffmenge entsprach einer relativen Beladungskonzentration von 2,9 %, 7,0 %, 13,0 %, 18,4 % oder 23,1 % Coffein bezogen auf das Gesamtgewicht eines smartFilms®.

Für die Herstellung von Rutin-Beladungsreihen wurden Filme mit einer Wirkstoffkonzentration von 10, 20, 30 oder 40 mg produziert. Die getrockneten Filme wurden gemäß dem jeweiligen Wirkstoff, sowie der jeweiligen Konzentration separiert und bei Raumtemperatur für weitere Versuche, z.B. Röntgen-Pulverdiffraktometrie, gelagert.

#### 3.2.10.3 Röntgen-Pulverdiffraktometrie

Die Messungen wurden mithilfe des Röntgen-Pulverdiffraktometers X'Pert Pro MDP (PANalytical/Philipps B.V., Niederlande) durchgeführt. Als Röntgenquelle wurde eine Cobaltanode mit einer Anodenspannung von  $V = 40 \text{ kV}$  und einer Stromstärke von  $I = 35 \text{ mA}$  verwendet. Für die Röntgenstrahlung diente eine  $\text{Co-K}\alpha$  mit einer Wellenlänge von  $\lambda = 1,7903 \text{ \AA}$ . Die Erfassung der Röntgenstrahlen erfolgte durch den PIXcel Detektor im Weitwinkelbereich mit einem Beugungswinkel von  $10^\circ \leq 2\theta \leq 70^\circ$  und einer Geschwindigkeit von  $0,03^\circ$  pro Sekunde. Für die Probenvorbereitung wurden smartFilms® mit einer  $1 \text{ cm}^2$  großen Metallschablone und einer Schere genau ausgeschnitten. Pulverproben wie physikalische Mischungen und Rutin-Pulver aus smartFilms® wurden jeweils zu 15 mg auf einer Analysenwaage abgewogen. Die Probennahme von Tabletten aus smartFilms® erfolgte durch vertikales Zerschneiden mithilfe eines Skalpells, mit anschließender Öffnung der Tablette an der Seite und Gewinnung innenliegender smartFilms®. Anschließend wurden die Proben einzeln flach auf den Siliciumwafer (Philipps-Universität Marburg, Deutschland) positioniert, um eine möglichst fehlerfreie Messung zu gewährleisten. Durch den Probenarm des Messgeräts wurde der Siliciumwafer in den Probenhalter des Goniometers eingespannt und bei gleichmäßiger horizontaler Rotation die Messung gestartet. Die Ergebnisse wurden in einem Röntgen-Pulverdiffraktogramm ausgewertet, wobei der Beugungswinkel  $2\theta [^\circ]$  gegen die Intensität in arbiträrer Einheit [a. u.] aufgetragen wurde.

#### 3.2.10.4 Auswertung eines Röntgen-Pulverdiffraktogramms

Die qualitative und quantitative Auswertung wurde gemäß der Literatur „*Introduction to X-Ray Powder Diffraction*“ sowie „*Profile Fitting for Analysis of XRPD Data using HighScore Plus*“

durchgeführt (Speakman, 2018a; Speakman, 2018b). Für die quantitative Bestimmung der Kristallinität von smartFilms® wurde zunächst das jeweiligen Bulkmaterial (Coffein oder Rutin) vermessen. Danach wurden charakteristische Einzelreflexe der Wirkstoffe, welche nicht im amorphen Cellulose-Reflex der Papiergrundlagen von 18,5, 26,5 und 41,5 ° lagen, ausgewählt (Park *et al.*, 2010; Terinte *et al.*, 2011; French *et al.*, 2013). Da jedoch beim Bulkmaterial Coffein kein Einzelreflex innerhalb des amorphen Cellulose-Reflex lag, wurden Coffein-smartFilms® quantitativ über das gesamte Diffraktogramm ausgewertet (Gozzo, 2019; Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.33, 2014).

Dazu wurden zunächst Kalibrierreihen physikalischer Mischungen der Wirkstoffe mit mikrokristalliner Cellulose Comprecel® (Mingtai chemicals Co., LTD., Taiwan) angefertigt. Die Kalibrierreihen wurden durch das Röntgen-Pulverdiffraktometer einzeln vermessen und das Diffraktogramm für die jeweilige Kalibrierkonzentration mithilfe des Softwareprogramms X'Pert HighScore Plus (PANalytical B.V., Niederlande), sowie des Grafikprogramms OriginPro 2017 (OriginLab Corp., USA) ausgewertet. Danach erfolgte eine Profilanpassung der Reflexe. Dabei wurde der Hintergrund durch Anpassung des Krümmungsfaktors auf den Wert 0 und der Unterteilungen auf den Wert 30 bestimmt. Als Reflexsuche innerhalb eines Diffraktogramms wurde die 2. Ableitung verwendet, da diese Methode eine Detektion auch stark überlappender Reflexe zulässt (Fix, 2004). Für die Reflexsuche wurde eine Signifikanz von 2 für alle zu untersuchenden Proben gewählt. Abschließend wurde eine Profilanpassung der Reflexe durchgeführt. Dazu wurden alle Messpunkte eines Reflexes an die zugrundeliegende Pseudo-Voigt Funktion angepasst, welche ein Näherungsprofil der Linearkombination aus Gauß- und Lorenzfunktion darstellt. Die angepassten Intensitäten der Reflexe wurden anschließend zu Reflexflächen (*area under the curve* = AUC) integriert (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.33, 2014). Es erfolgte eine Linearitätsüberprüfung der gemessenen Reflexflächen einer Kalibrierreihe. Eine physikalische Mischung wurde nur dann erfolgreich vermessen und für die Bestimmung der Kristallinität verwendet, wenn die Linearität ( $R^2$ ) bei mindestens 0,99 lag. Die Reflexflächen der verschiedenen smartFilms®, Tabletten aus smartFilms® oder Pulver-Proben wurden analog wie oben beschrieben ausgewertet.

Die Reflexflächen der Proben wurden mit denen der physikalischen Mischungen (PM) gemäß folgender Formel ins Verhältnis gesetzt (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.33, 2014):

$$Kristallinität_{Probe}[\%] = \frac{Gesamt\ AUC_{Probe}}{Gesamt\ AUC_{PM}} * 100\ \%$$

AUC<sub>Probe</sub> = integrierte Reflexfläche der Probe

AUC<sub>PM</sub> = integrierte Reflexfläche der physikalischen Mischung

### 3.2.10.5 Dynamische Differenzkalorimetrie

Die Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC) ist ein thermisches Analyseverfahren zur Bestimmung von übertragenen Wärmemengen eines z.B. kristallinen Stoffes während einer definierten Aufheizphase durch exo- und endothermische Vorgänge. Bei Verwendung des Dynamischen Wärmestromkalorimeters (DSC 7, Perkin-Elmer Inc., USA) werden durch Temperaturmessungen der Heizquelle, sowie des Proben- und Referenztiegels Unterschiede im Wärmefluss (Wärmestrom) detektiert. Eine Kalibrierung des Messinstruments wurde vor Versuchsbeginn mithilfe von hochreinem Indium (Perkin-Elmer Inc., USA) mit einer Reinheit von mindestens 99,9995 % durchgeführt.

Die Einwaage der Proben zwischen  $5,50\text{ mg} \leq x \leq 6,00\text{ mg}$  erfolgte in einem 40 µL Aluminiumpfännchen (Perkin-Elmer Inc., USA) auf der Mikrowaage MC 5 (Sartorius AG, Deutschland). Die Pfännchen wurden nach notierter Einwaage mit einem Aluminiumdeckel verschlossen und mithilfe der Krimpzange (Perkin-Elmer Inc., USA) versiegelt. Anschließend wurde die Probe in den Probenhalter der DSC eingelegt. Als Referenz wurde ein gleiches Aluminiumpfännchen leer mit einem Aluminiumdeckel verschlossen und in den Referenzhalter der DSC eingebracht. Sämtliche Analysen erfolgten unter Stickstoffspülung (20 mL/min). Die Starttemperatur lag bei allen Versuchen bei 50 °C mit einer Aufheizrate von 10 °C/min und wurden bis zu einer Endtemperatur von 300 °C durchgeführt. Die Ergebnisse wurden nach Subtraktion der Basislinie als Thermogramme ausgewertet, wobei Temperatur in °C gegen den Wärmestrom Q in mW aufgetragen wurde.

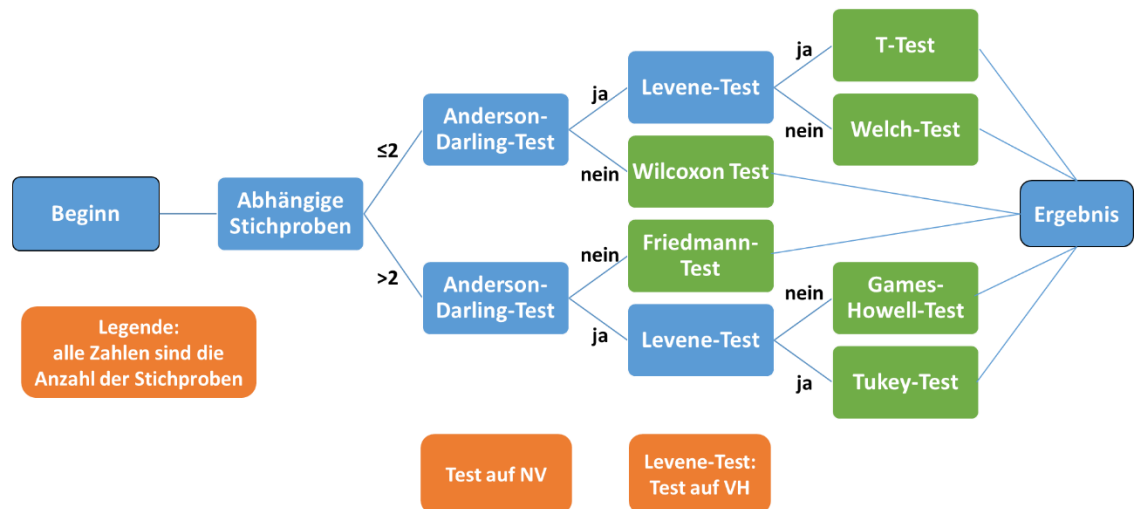
### 3.2.10.6 Rasterelektronenmikroskopie

Zur Visualisierung der Kristallinität und Oberflächenbeschaffenheit von smartFilms®, Tabletten aus smartFilms®, sowie Pulver-Proben wurde das Rasterelektronenmikroskop Hitachi S-510 (Hitachi High-Technologies Corp., Japan) verwendet. Bei dieser Methode wurden die verschiedenen Proben im Hochvakuum durch einen gebündelten Elektronenstrahl vermessen, indem der Elektronenstrahl die komplette Oberfläche der Proben in alle Raumrichtungen abstrahlte. Die einzelnen Proben wurden mit einem Skalpell durch Ausschneiden aus einem Film oder einer Tablette gewonnen. Pulver-Proben wurden ohne Probenpräparation direkt vermessen. Die Proben wurden anschließend auf einem Aluminiumstiftprobenteller mit einer zweiseitig klebenden Graphitfolie befestigt und im Sputtercoater S150 (Edwards, Großbritannien) überzogen. Beim Überzug wurde unter  $1,3 \times 10^{-4}$  bar Vakuum und einer Stromstärke von 10 mA eine leitfähigkeitsverbessernde Schicht aus Goldpartikeln auf das zu untersuchende Material aufgetragen. Anschließend wurden die Proben bei einer Beschleunigungsspannung von 5 kV und einem Emissionsstrom von 10  $\mu$ A unter Vakuum  $4 \times 10^{-7}$  bar untersucht. Die Bilder wurden mit einem digitalen Bildaufnahmesystem (DISS 5) aufgenommen.

### 3.2.11 Signifikanzanalyse

Signifikanzanalysen wurden mit dem Softwareprogramm Minitab® 18 (Minitab Inc., USA) durchgeführt. Bei allen Signifikanztests wurden p-Werte unter 0,05 als signifikant interpretiert (Fisher, 1993; Stigler, 2008). Zunächst wurden für die Bestimmung der Signifikanzanalyse die Testvoraussetzungen überprüft. Dabei wurde die Normalverteilung (NV) mittels Anderson-Darling-Test, sowie die Varianzhomogenität (VH) mittels Levene-Test überprüft (**Abbildung 7**) (Fahrmeir *et al.*, 2016). Alle verwendeten statistischen Verfahren (in **Abbildung 7** grün markiert) wurden gemäß der Stichprobenanzahl ( $\leq 2$  oder  $> 2$ ) und Erfüllung der Testvoraussetzungen ausgewählt. Die Ergebnisse der Signifikanzanalysen werden unter Angabe des p-Werts, des Signifikanzniveaus ( $\alpha$ ), sowie des verwendeten Testverfahrens (z.B. p-Wert:  $< 0,000$ ;  $\alpha$ : 0,05; Tukey-Test) in Kapitel 4 angegeben.





**Abbildung 7:** Schematische Darstellung der Signifikanztests mit ihren Voraussetzungen. Legende sowie Testvoraussetzungen wie Normalverteilung (NV) und Varianzhomogenität (VH) (orange) und die verwendeten Signifikanzanalyseverfahren (grün).

## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Herstellung von Tabletten aus smartFilms®

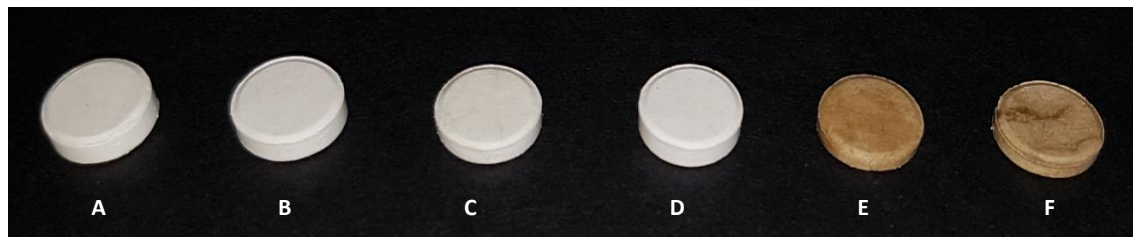
Bei der Herstellung von Tabletten aus smartFilms® wird innerhalb dieses Kapitels zwischen zwei verschiedenen Tabletten unterschieden.

Um die Durchführbarkeit der Tablettenherstellung zu beweisen, wurden zunächst wirkstofffreie Tabletten hergestellt. Anschließend erfolgte eine Beladung der Papierausschnitte mit der Coffein-Lösung zu den sogenannten smartFilms® mit darauffolgender Komprimierung zu wirkstoffhaltigen Tabletten.

#### 4.1.1 Herstellung von nicht-beladenen Tabletten

Nicht beladene Tabletten wurden aus den 6 unterschiedlichen Papiermaterialien erfolgreich mittels Exzenterpresse Korsch EK0 hergestellt. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 8** gezeigt.

Die Bilder zeigen, dass eine Verpressung von handelsüblichen Papiersorten, unabhängig von der verwendeten Papiersorte, zu Tabletten möglich ist. Alle Tabletten besitzen eine glatte Oberfläche und sehen den klassischen Tabletten aus Pulver oder Granulat sehr ähnlich.



**Abbildung 8:** Nicht beladene Tabletten aus den verschiedenen Papiersorten A: Küchenrolle, B: Taschentuch, C: Kosmetiktuch, D: Einwegwaschlappen, E: Kaffeefilter, F: Briefumschlag.

##### 4.1.1.1 Charakterisierung gemäß Europäischem Arzneibuch

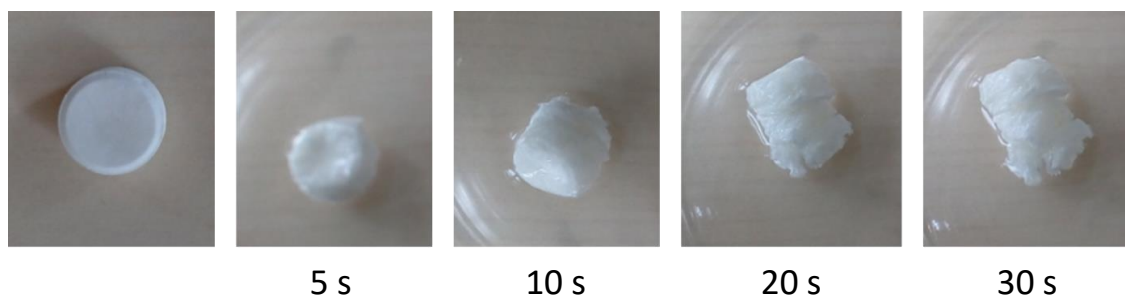
Die Ergebnisse der pharmazeutischen Tests sind in **Tabelle 9** dargestellt und belegen, dass alle Anforderungen für Tabletten gemäß des Pharm. Eur. für jede Papiersorte erfüllt wurden. Hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Masse wurden zwischen den verschiedenen Papiersorten keine signifikanten Messunterschiede festgestellt (p-Wert: 0,477;  $\alpha$ : 0,05; Tukey-Test). Alle

Tabletten wiesen eine sehr geringe Friabilität auf, die deutlich unter dem vorgegebenen Massenverlust von 1 % lag. Bei der Testmethode Bruchfestigkeit wurden Unterschiede zwischen den Tabletten aus den verschiedenen Papiersorten festgestellt. So zeigten Tabletten aus Einwegwaschlappen mit 161 N eine signifikant geringere Bruchfestigkeit als Tabletten aus Küchenrolle (210 N) oder Briefumschlag (194 N) (p-Wert: 0,004;  $\alpha$ : 0,05; Tukey-Test).

**Tabelle 9:** Charakterisierung von nicht-beladenen Tabletten gemäß den Testmethoden des Pharm. Eur.

Papiersorte	Gleichförmigkeit der Masse [%]	Friabilität [%]	Bruchfestigkeit [N]	Zerfall
Küchenrolle	$2,11 \pm 1,48$	0,05	$209,9 \pm 13,3$ min.: 185,6; max.: 221,5	Alle Tabletten sind innerhalb von 1 Minute zerfallen
Taschentuch	$1,91 \pm 1,30$	0,04	$187,4 \pm 11,1$ min.: 171,6; max.: 204,2	
Kosmetiktuch	$1,70 \pm 1,09$	0,03	$179,8 \pm 15,5$ min.: 162,9; max.: 200,5	
Einwegwaschlappen	$2,39 \pm 1,42$	0,08	$161,0 \pm 15,0$ min.: 140,1; max.: 188,4	
Kaffeefilter	$1,64 \pm 1,42$	0,04	$181,1 \pm 16,7$ min.: 156,2; max.: 203,2	
Briefumschlag	$1,73 \pm 1,22$	0,02	$193,5 \pm 16,0$ min.: 162,9; max.: 213,8	

Der Zerfall von nicht-beladenen Tabletten wurde innerhalb von weniger als 60 s für alle Papiersorten erreicht. Hierbei begann der Zerfall mit einer massiven Quellung der Tabletten innerhalb von 5 s. Innerhalb von 10 s wurde das Volumen der Tablette verdoppelt und bereits nach etwa 20 s verdreifacht. Nach ungefähr 30 s war die Tablette fast vollständig zerfallen und das gesamte Papier mit Wasser durchfeuchtet (**Abbildung 9**). Ein vollständiger Zerfall in die einzelnen kleinen Papierstücke wurde nach circa 60 s erreicht.

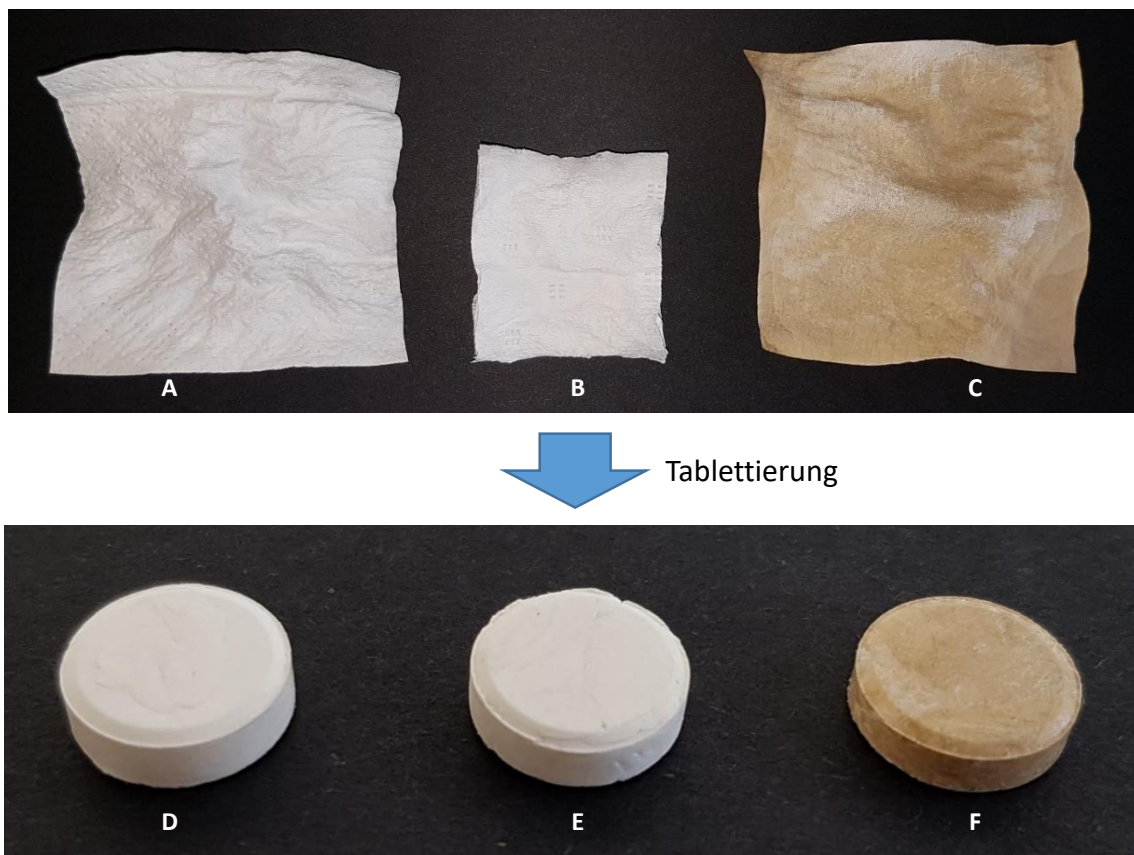


**Abbildung 9:** Zerfall einer nicht-beladenen Tablette in Wasser innerhalb von 30 s.

#### 4.1.2 Herstellung von Coffein-Tabletten

Im ersten Abschnitt 4.1.1 wurde gezeigt, dass Tabletten aus herkömmlichem Papier hergestellt werden können. Im nächsten Schritt sollte nun überprüft werden, ob dies auch mit wirkstoffhaltigen (beladenen) Tabletten gelingt. Die Herstellung von Coffein beladenen Tabletten erfolgte durch Zerschneiden von Coffein beladenen smartFilms® mit anschließender Komprimierung zu Tabletten gemäß Kapitel 3.2.2 und 3.2.3. Die erhaltenen wirkstoffhaltigen Filme und die daraus resultierenden Tabletten sind in **Abbildung 10** dargestellt.

Es zeigte sich, dass ähnlich zu den nicht-beladenen Tabletten wirkstoffbeladene Tabletten aus smartFilms®, unabhängig von der verwendeten Papiersorte, hergestellt werden können.



**Abbildung 10:** Coffein beladenen smartFilms® aus A: Taschentuch, B: Einwegwaschlappen und C: Kaffeefilter, sowie die daraus hergestellten Tabletten aus D: Taschentuch, E: Einwegwaschlappen und F: Kaffeefilter.

#### 4.1.2.1 Charakterisierung gemäß Europäischem Arzneibuch

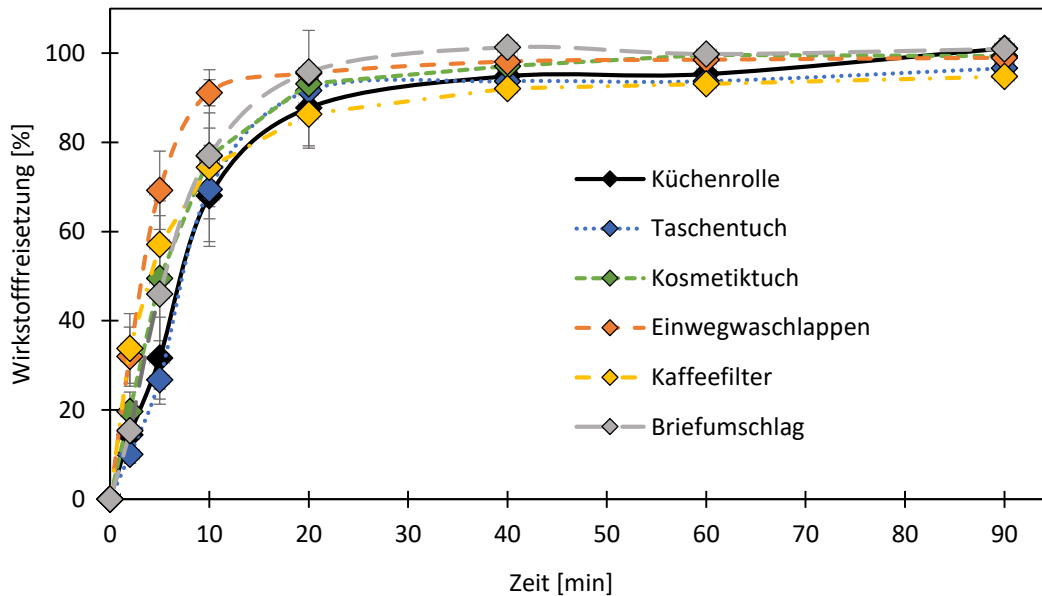
Die Charakterisierung von wirkstoffhaltigen Tabletten zeigte ähnlich zu nicht-beladenen Tabletten aus Kapitel 4.1.1 eine gute pharmazeutische Qualität. Alle Testverfahren wie Gleichförmigkeit der Masse, Gleichförmigkeit des Gehalts sowie Friabilität, Bruchfestigkeit und Zerfall wurden erfolgreich durchgeführt und die Tabletten erfüllten die Voraussetzungen des Pharm. Eur. (**Tabelle 10**).

**Tabelle 10:** Charakterisierung von wirkstoffbeladenen Tabletten gemäß den Testmethoden des Pharm. Eur.

Papiersorte	Gleichförmigkeit der Masse [%]	Gleichförmigkeit des Gehalts [%]	Friabilität [%]	Bruchfestigkeit [N]	Zerfall
Küchenrolle	$1,0 \pm 0,7$	$96,4 \pm 0,6$ max.: 101,1	0,00	$161,5 \pm 28,5$ min.: 108,5; max.: 205,1	Alle Tabletten sind innerhalb von 15 Minuten zerfallen
Taschentuch	$1,9 \pm 1,5$	$94,2 \pm 0,9$ max.: 101,9	0,07	$166,9 \pm 26,3$ min.: 130,8; max.: 199,5	
Kosmetiktuch	$2,0 \pm 1,0$	$93,2 \pm 1,3$ max.: 97,9	0,00	$150,8 \pm 13,5$ min.: 131,1; max.: 171,9	
Einwegwaschlappen	$1,1 \pm 0,8$	$94,2 \pm 1,2$ max.: 102,0	0,26	$146,0 \pm 14,6$ min.: 112,7; max.: 164,2	
Kaffeefilter	$2,4 \pm 0,7$	$93,6 \pm 0,9$ max.: 101,4	0,02	$195,1 \pm 30,5$ min.: 129,5; max.: 237,8	
Briefumschlag	$2,1 \pm 1,2$	$97,5 \pm 2,4$ max.: 104,1	0,14	$177,3 \pm 17,6$ min.: 134,8; max.: 202,5	

Unterschiede zwischen den Papiersorten wurden bei der Wirkstofffreisetzung von Coffein in Wasser festgestellt (**Abbildung 11**).

Dabei zeigte sich, dass Tabletten aus der Papiergrundlage Einwegwaschlappen eine signifikant schnellere Wirkstofffreisetzung (50 % freigesetzter Wirkstoff innerhalb von 4 min) gegenüber Tabletten aus Küchenrolle (50 % freigesetzter Wirkstoff innerhalb von 8 min), sowie Tabletten aus Taschentuch (50 % freigesetzter Wirkstoff innerhalb von 8 min) aufzeigten (p-Wert: 0,011;  $\alpha$ : 0,05, Tukey-Test). Im Durchschnitt wurden bei jeder verwendeten Papiersorte 50 % des Wirkstoffes nach etwa 6 min freigesetzt. Spätestens nach 40 min wurde bei allen Papiersorten 90 % des Coffeins freigesetzt, wobei signifikante Unterschiede in der Freisetzungsgeschwindigkeit zwischen Tabletten aus Einwegwaschlappen (11 min) und aus Kaffeefilter (circa 40 min) auftraten (p-Wert: 0,023;  $\alpha$ : 0,05; t-Test).

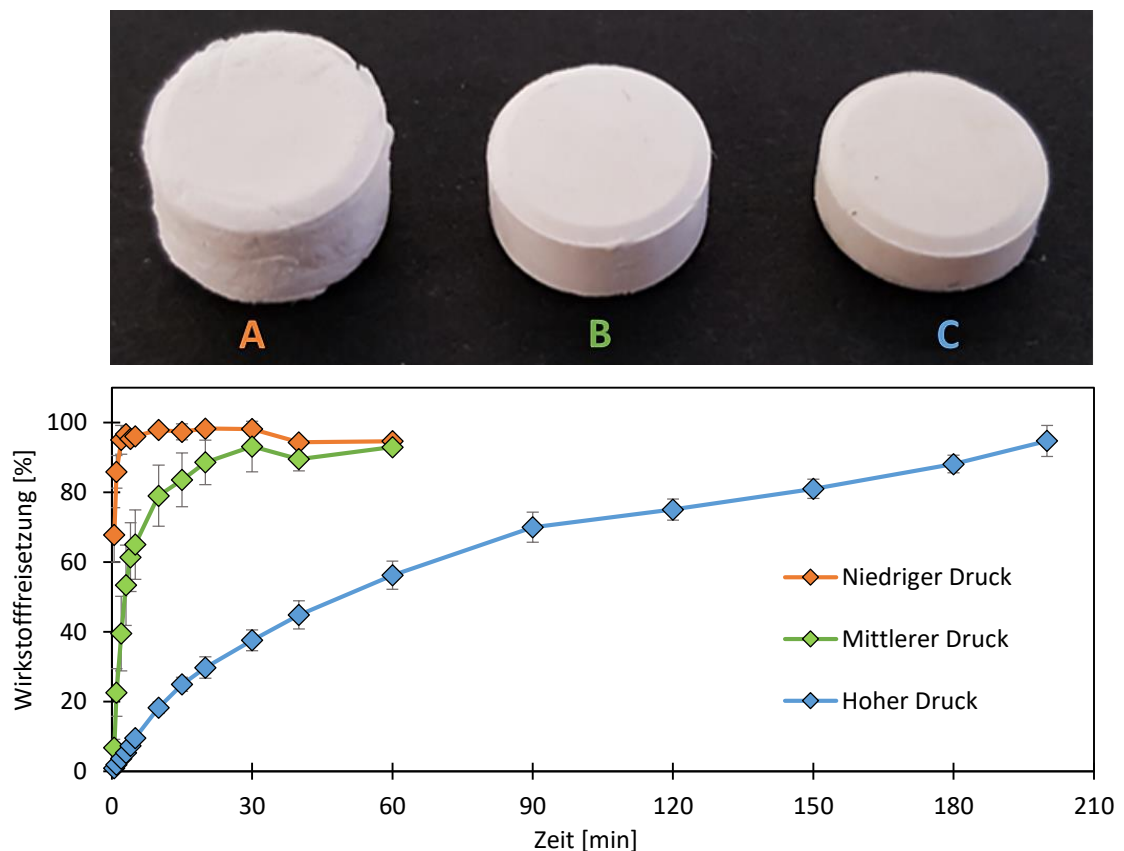


**Abbildung 11:** Freisetzungsprofile der unterschiedlichen Tabletten aus Papier.

Die Unterschiede in den Wirkstofffreisetzungprofilen beruhen vermutlich auf den verschiedenen Eigenschaften der Papiersorten, z. B. Dichte, Porosität, Fasergröße, Benetzbarkeit und/oder unterschiedliche Lokalisation bzw. Wechselwirkung von Coffein mit den verschiedenen Papieren. Gemäß der smartFilm®-Theorie wird der Wirkstoff molekular adsorbiert und so innerhalb der Celluloseporen der Papiersorte amorph stabil gehalten, was zu einer verbesserten Löslichkeit und Auflösungsgeschwindigkeit führt (Lemke, 2017; Lemke *et al.*, 2017). Durch die verschiedenen Zusammensetzungen und Eigenschaften der Papiersorten (z.B. unterschiedliche Papierlagen, Oberflächenbeschaffenheit der Papiersorten) kann angenommen werden, dass unterschiedliche Sorten auch ein unterschiedliches Kristallisationsverfahren des Wirkstoffes hervorrufen. Dies wiederum führt maßgeblich auch zu unterschiedlichem Freisetzungsverhalten. Das unterschiedliche Kristallisationsverhalten des Wirkstoffes Coffein wurde daher näher im Kapitel 4.3.3 untersucht.

Weiterhin wurde ein signifikanter Unterschied in der Bruchfestigkeit zwischen verschiedenen Tabletten aus Papier festgestellt ( $p$ -Wert:  $< 0,000$ ;  $\alpha$ : 0,05; Tukey-Test) (**Tabelle 10**). Tabletten aus Kaffeefiltern besaßen eine deutlich höhere Bruchfestigkeit von circa 200 N im Vergleich zu Tabletten aus Küchenrolle (162 N), Kosmetiktüchern (151 N) und Einwegwaschlappen (146 N). Demzufolge lässt sich vermuten, dass somit auch die Härte der Tabletten einen entscheidenden Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung von Tabletten aus Papier hat.

Um diese These zu belegen, wurden Tabletten aus Taschentuch mit drei unterschiedlich angewendeten Kompressionskräften, d.h. niedrigem, mittlerem und hohem Pressdruck, hergestellt und deren Eigenschaften gemäß des Pharm. Eur. bestimmt. Die hergestellten Drücke entsprachen dabei Tabletten einer Bruchfestigkeit von  $92,6 \pm 8,1$  N (niedriger Druck),  $172,0 \pm 9,9$  N (mittlerem Druck) und  $276,2 \pm 9,8$  N (hohem Druck). Es zeigte sich, dass alle Tabletten die Kriterien des Pharm. Eur. erfüllten, es jedoch Unterschiede in der Höhe und Härte der Tabletten gab. Mit zunehmenden Kompressionskräften nahm die Höhe der Tabletten ab und die Bruchfestigkeit zu (**Abbildung 12**).



**Abbildung 12:** Tabletten aus Taschentuch verpresst mit unterschiedlichen Presskräften während der Herstellung. Oben: Tabletten hergestellt mit A: niedrigem Druck, B: mittlerem Druck, C: hohem Druck. Unten: dazugehörige Freisetzungsprofile der verschiedenen, verpressten Tabletten.

Außerdem stieg die Freisetzungsrates von Coffein aus den Tabletten mit abnehmenden Presskräften deutlich an, was dazu führte, dass die Tabletten eine sehr schnelle Freisetzungsrates (50 % Wirkstofffreisetzung innerhalb von 60 s) aufwiesen. Im Vergleich dazu wurde 50 % des Wirkstoffs aus Tabletten mit mittleren und hohen Kompressionskräften erst nach 3 bzw. 52 min freigesetzt.

Somit lässt sich schlussfolgern, dass die Presskraft, mit der die Tabletten hergestellt wurden, einen entscheidenden Einfluss auf die Bruchfestigkeit und auch auf das Freisetzungsprofil von wirkstoffbeladenen Tabletten aus Papier aufweisen, wodurch die Wirkstofffreisetzung mit steigender Presskraft stark verzögert wurde.

#### 4.1.2.2 Überzug mit Eudragit® E PO

Obwohl die Ergebnisse der pharmazeutischen Qualität vielversprechend waren (Kapitel 4.1.2.1), war anzunehmen, dass eine orale Applikation der Tabletten aus Papier aufgrund des sehr schnellen und intensiven Quellens nach Kontakt mit wässrigem Medium nicht gegeben ist (vgl. **Abbildung 9**). Daher wäre ein einfaches und ungefährliches Schlucken dieser Tabletten somit eher schwierig bis unmöglich. Ein möglicher Lösungsansatz zur Überwindung der Schluckbarkeit stellt das Überziehen von Tabletten mit einem Polymerfilm dar (Bauer *et al.*, 2017). Aus diesem Grund wurde untersucht, ob der Zerfallsprozess durch einfaches Überziehen der Tabletten mit einem säurelöslichen Polymer (Eudragit® E PO) verzögert werden kann. Bei dem Polymer Eudragit E PO handelt es sich um ein Aminoalkylmethacrylat-Copolymer, welches sich bei pH-Werten < 5 löst (Evonik Industries AG, 2019a). Typischerweise weist der Mund bzw. der Speichel ein pH-Wert von > 6 auf, womit durch das Verwenden von Eudragit der Zerfall und das Quellen in der Mundhöhle verzögert bzw. verhindert wird (Bibby *et al.*, 1986; Evonik Industries AG, 2019a). Somit könnte durch die Verwendung des Polymers eine verbesserte Schluckbarkeit erreicht werden.

Das Überziehen der Tabletten wurde manuell durchgeführt, d.h. die Tabletten wurden für etwa 5 s in eine ethanolische Eudragit-Lösung eingetaucht. Nach vollständiger Benetzung der Tablette mit der Polymerlösung wurden die Tabletten aus der Lösung entfernt und schließlich bei Raumtemperatur getrocknet, wodurch homogene dünne Tablettenüberzüge entstanden (**Abbildung 13**). Durch den Überzug wurde die Tablettenhöhe um  $6,1 \pm 2,0$  % vergrößert. Der Durchmesser der Tablette nahm mit  $0,4 \pm 0,2$  % nur gering zu. Insgesamt wurde eine Volumenzunahme der Tablette von  $8,3 \pm 2,6$  % festgestellt.





**Abbildung 13:** Vergleich einer nicht überzogenen zu einer überzogenen Tablette (links) sowie Querschnitt einer überzogenen Tablette (rechts).

Zusätzlich durchgeführte Zerfallsprüfungen von überzogenen Tabletten im Vergleich zu nicht überzogenen Tabletten sind in **Abbildung 14** gezeigt.



**Abbildung 14:** Zerfall von nicht überzogenen Tabletten in Wasser (A) sowie mit Eudragit E PO überzogenen Tabletten in 0,1 M HCl (B).

Im Vergleich zu den nicht überzogenen Tabletten aus Papier bestätigen überzogene Tabletten den intakten Überzug mit Eudragit® E PO, einerseits durch eine Verzögerung des Zerfalls in Wasser und andererseits durch einen schnellen Zerfall von knapp 60 s in 0,1 M HCl.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Tabletten aus unterschiedlichen Papiermaterialien hergestellt wurden und alle Anforderungen des Pharm. Eur. erfüllten. Es wurde eine Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzungsrates mit der Bruchfestigkeit festgestellt. Durch einen Überzug lässt sich die Zerfallszeit von Tabletten aus Papier deutlich verzögern, wodurch eine orale Applikation ermöglicht wurde.

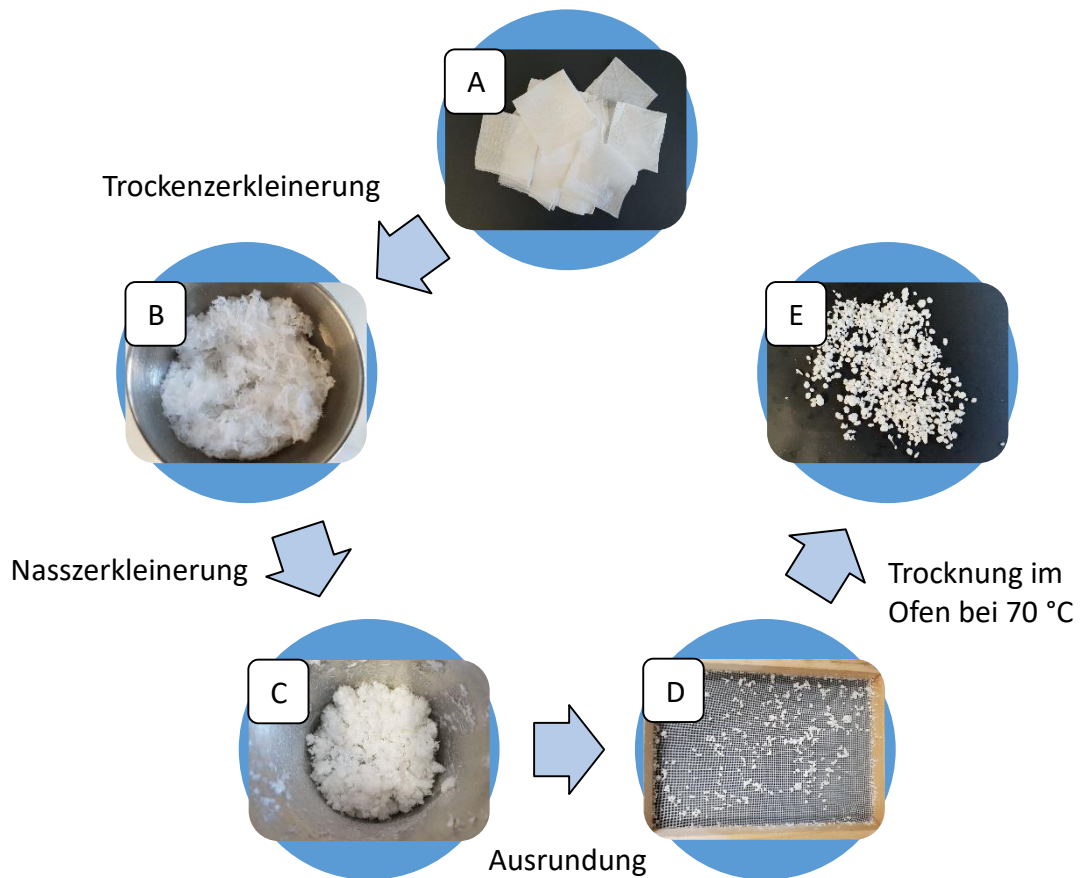
## 4.2 Herstellung von nicht-beladenen Tabletten aus Pellets

Die Herstellung von Tabletten aus smartFilms® wurde bisher nur im Labormaßstab ausgeführt. Um ein kommerziell erhältliches Massenprodukt zu entwickeln, ist es zwingend notwendig, die Herstellungsverfahren der smartFilms® und somit auch der Tabletten aus Papier zu verbessern. Derzeit werden smartFilms® hergestellt, indem das Ausgangsmaterial, z.B. Taschentuch, zugeschnitten und anschließend in verschiedenen Zyklen mit einer Wirkstofflösung beladen wird. Nach Trocknung wird der smartFilm® erneut in kleinere smartFilms® zerschnitten und anschließend über eine manuelle Befüllung in die Matrix der Exzenterpresse gegeben. Nach manueller Rotation der Tablettenpresse erhält man eine Tablette.

Der Herstellungsprozess dieser Tabletten aus Papier ist lediglich für eine Herstellung im Labormaßstab geeignet. Der Prozess ist derzeit nicht für eine großtechnische Herstellung ausgelegt, da es sich um keine automatisierte Herstellung handelt. Außerdem weisen zerschnittene smartFilms® eine sehr schlechte Fließfähigkeit auf und können somit nicht in den automatisierten Herstellungsprozess integriert werden, z.B. durch eine Befüllung des Füllschuhs der Tablettenpresse. Ziel dieses Kapitels war es daher eine zur großtechnischen Produktion geeignete Herstellungsmethode von Tabletten aus Papier zu entwickeln, indem Pellets aus Papier hergestellt wurden. Als Lösungsansatz wurde angenommen, dass der Transfer von Papier in Pellets möglich ist, welche dann aufgrund guter Fließeigenschaften gut mittels kontinuierlich laufender Tablettenpresse zu Tabletten verpresst werden können.

### 4.2.1 Herstellung von Pellets

Für die Herstellung von Pellets aus Papier wurden Taschentücher der Marke Tempo® verwendet, da es eine besonders gute Reißfestigkeit auch im feuchten Zustand besitzt und so für die Pellet Produktion am geeignetsten erschien. Bei der Herstellung entstehen durch Zerkleinerung mittels Messermühle und Besprühung der Papierfasern kleine, feuchte Cellulosefaser-Agglomerate (**Abbildung 15 B, C**). Diese klebrigen Cellulosefasern wurden anschließend erfolgreich durch Abrundung auf einem Kunststoffsieb zu Pellets verarbeitet (**Abbildung 15 D**). Die kontinuierliche Rotation der Schüttelplatte und das Besprühen mit dem Bindemittel Wasser sorgten dafür, dass sich Cellulosefasern anlagerten und anfängliche kleine Pellets zu größeren sphärischeren Pellets ausbildeten.



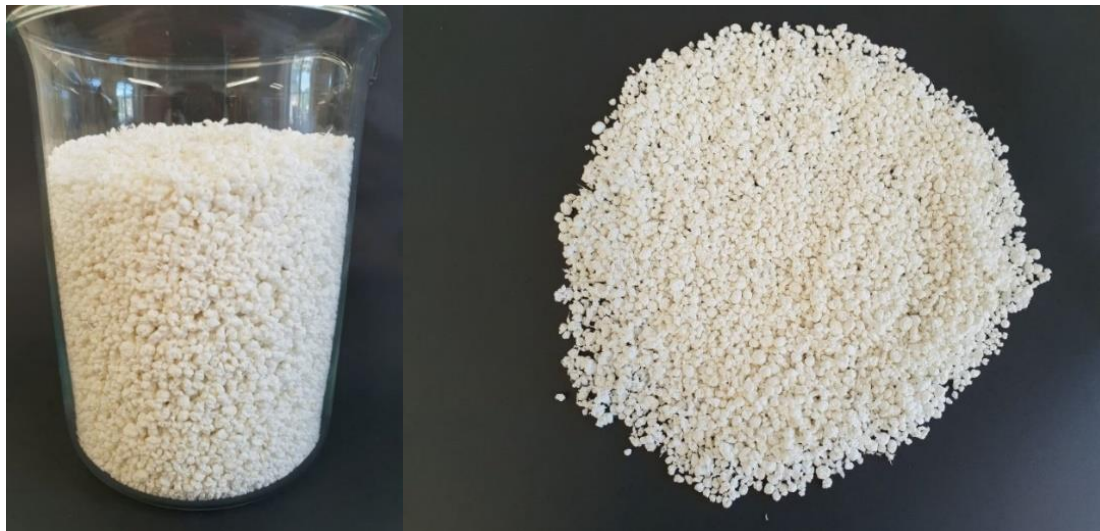
**Abbildung 15:** Herstellungszyklus von Pellets aus Tempo®.

Dem fertigen Herstellungsprozess ging eine Vielzahl an Testläufen voraus, bei dem die optimalen Produktionsparameter für die Herstellung von Pellets aus Tempo® ermittelt wurden. Für jede Herstellungsvariation wurde eine Charge hergestellt und die unterschiedlichen Produktionschargen der Pellets im Hinblick auf folgende Parameter miteinander verglichen: geringe Herstellungsdauer, enge Pelletgrößenverteilung, Ausrundung der Pellets und Verlust von Cellulosefasern während der Herstellung. Nach Optimierung wurden für die weitere Produktion der Pellets folgende Herstellungsparameter verwendet (**Tabelle 11**).

**Tabelle 11:** Herstellungsparameter für die Produktion von Pellets aus Papier mit dem Bindemittel Wasser.

Herstellungsparameter
Vorzerkleinerung durch Zerschneiden eines Papiertaschentuchs in 5 x 5 cm große Teilstücke ( <b>Abbildung 15 A</b> ).
Trockenzerkleinerung der Teilstücke für 10 s ( <b>Abbildung 15 B</b> ).
Dreimaliges Besprühen der Fasern mit dem Bindemittel Wasser mit anschließender Nasszerkleinerung über 30 s ( <b>Abbildung 15 C</b> ).
Übertragung der feuchten Cellulosefasern auf das Kunststoffsieb, gefolgt von drei Sprühstößen auf die Fasern ( <b>Abbildung 15 D</b> ).
Rotation des Siebs über 8 min. Innerhalb der ersten 5 min einen Sprühstoß alle 30 s, ab der 5 min doppelte Sprühstöße alle 30 s ( <b>Abbildung 15 D</b> ).
Trocknung im Ofen über Nacht bei 70 °C ( <b>Abbildung 15 E</b> ).

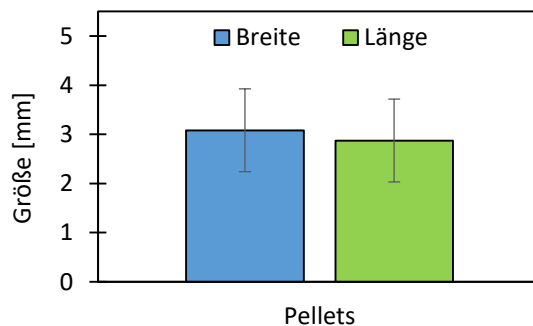
Um Aussagen über die Scale-up Methode der Pellets zu treffen und um eine ausreichende hohe Probenmenge für die Herstellung und Charakterisierung von Tabletten zu generieren, wurden verschiedene Pellet-Chargen hergestellt und in einem Probengefäß vereinigt (**Abbildung 16**).

**Abbildung 16:** In einem Becherglas vereinigte Pellet-Chargen (links), sowie der Überblick der produzierten Pellets (rechts).

Für jede dieser Chargen wurden circa 200 g Pellets hergestellt und durch mikroskopische Untersuchungen, Bestimmung der Partikelgrößenverteilung durch analytische Siebungen sowie Schütt/- und Stampfdichte charakterisiert (Kapitel 4.2.1.1).

#### 4.2.1.1 Charakterisierung der Pellets

Die Vermessung im Mikroskop ergab einen mittleren Feret-Durchmesser von etwa 3 mm (Breite) und einen mittleren Feret-Durchmesser von etwa 2,8 mm im 90 ° Winkel dazu (Länge) (**Abbildung 17**). Zusätzlich wurde eine große SD aufgrund eines inhomogenen Produktionsprozesses der Pellets festgestellt. Dies lässt sich damit erklären, dass sich während der Herstellung Pellets beim Versprühen mit dem Bindemittel Wasser zu größeren Pelletagglomeraten vereinigten. Auch nasse Cellulosefasern, die während der Trocken- und Nassvermahlung nicht vollständig zerkleinert wurden, agglomerierten auf dem Kunststoffsieb, was wiederum zu einer breiten Partikelgrößenverteilung führte. Neben der Bestimmung des Feret-Durchmessers wurde auch der AR, also das Seitenverhältnis von Breite und Länge eines Teilchens, bestimmt. Mithilfe dieses Faktors kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob der Rundungsprozess von Granulat zu Pellet in der Sphäronisationskammer, d.h. in diesem Fall auf dem Kunststoffsieb, abgeschlossen ist (Serno *et al.*, 2016). Dabei bedeutet ein Seitenverhältnis von 1,00, dass sowohl Länge als auch Breite eines Pellets gleich sind, und so ein ideal rundes Pellet entstanden ist. Mikroskopische Untersuchungen der Papierpellets lieferten einen AR von  $1,20 \pm 0,18$ . Dieser Wert lässt auf runde Pellets jedoch mit einer leicht ovalen Form rückschließen.



**Abbildung 17:** Mikroskopische Vermessung von 100 Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser.

Aufgrund der inhomogenen Partikelgrößenverteilung in der mikroskopischen Untersuchung wurde eine analytische Siebung durchgeführt. Die Siebe wurden so gewählt, dass eine möglichst enge Siebgrößenverteilung entstand, um genaue Aussagen über die prozentuale Größenverteilung innerhalb der Produktionschargen treffen zu können. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 12** dargestellt.

**Tabelle 12:** Partikelgrößenverteilung von 25 g Pellets (Bindemittel Wasser) durch Siebanalyse mit verschiedenen Siebgrößen.

Siebgrößen [mm]	Gewicht [g]	Prozent [%]	Kumulative Massenverteilung [%]
≥ 4,0	1,7 ± 0,3	6,6 ± 1,2	100,0 ± 0,0
2,8 – 4,0	4,5 ± 0,7	18,2 ± 2,6	93,4 ± 1,2
2,0 – 2,8	17,5 ± 0,6	70,3 ± 2,5	75,2 ± 3,5
1,4 – 2,0	0,1 ± 0,1	0,4 ± 0,2	4,9 ± 1,4
< 1,4	1,1 ± 0,3	4,5 ± 1,3	4,5 ± 1,3
<b>Gesamtgewicht</b>	25,0 ± 0,0		

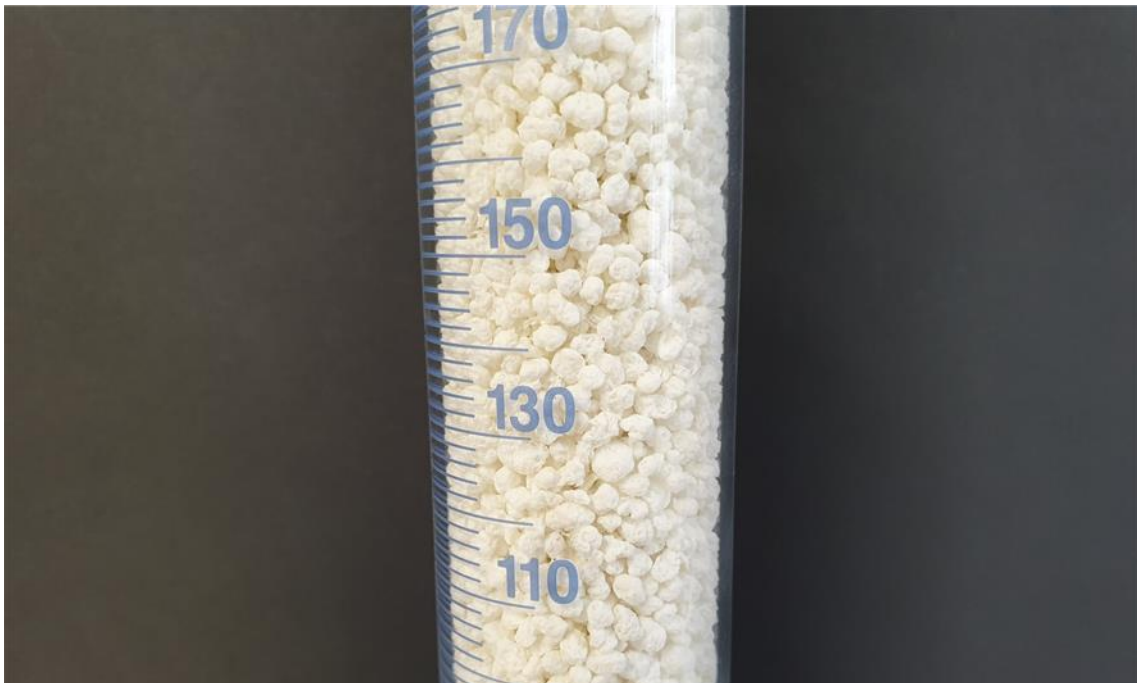
Innerhalb der Siebgröße 2,0 – 2,8 mm wurden durchschnittlich circa 70 % aller Pellets gefunden. Von den restlichen 30 % lagen ungefähr 25 % der Pellets oberhalb und 5 % unterhalb der Durchschnittsverteilung. Die geringe SD der Messwerte innerhalb der **Tabelle 12** bestätigt die gleichförmige Partikelgrößenverteilung der zuvor in Kapitel 4.2.1 fraktionierten Pellet Chargen. Somit lässt sich schlussfolgern, dass sowohl die mikroskopische Untersuchung als auch die Siebklassifizierung eine ähnliche, ungleichmäßige Partikelgrößenverteilung liefern.

Um eine Aussage über die Volumenverminderung durch Stampfen zu erhalten, wurde der Hausner-Faktor (HF) sowie der Carr-Index (CI) mittels Stampfvolumeter bestimmt. Aufgrund des großen Durchmessers der Pellets konnte keine Fließgeschwindigkeitsüberprüfung erfolgreich durchgeführt werden. Für die Bestimmung der Stampf- und Schüttdichten wurden die Pelletchargen in verschiedenen Größen aufgeteilt (nicht gesiebt, < 2,8 mm, < 2,0 mm), um einen Einfluss der Partikelgröße auf das Stampfverhalten zu ermitteln. Die Ergebnisse des HF und des CI, bestimmt aus den Schütt- und Stampfdichten der drei unterschiedlichen Größenklassen (nicht gesiebt, < 2,8 mm und < 2,0 mm gesiebte Pellets) sind in **Tabelle 13** dargestellt.

**Tabelle 13:** Bestimmung des Hausner-Faktors und des Carr-Index der drei Pelletgrößen (nicht gesiebt, < 2,8 mm und < 2,0 mm gesiebten Pellets).

Größe der Pellets	Hausner-Faktor	Carr-Index
nicht gesiebt	1,14 ± 0,01	12,36 ± 0,45
< 2,8 mm	1,13 ± 0,00	11,75 ± 0,27
< 2,0 mm	1,14 ± 0,01	12,20 ± 0,57

Die HF aller Pelletgrößen (nicht gesiebt, < 2,8 mm gesiebt und < 2,0 mm gesiebt) waren mit 1,14, 1,13 und 1,15 nahezu gleich und änderten sich nicht durch Siebung der Pellets. Auch der CI lieferte mit 12,4, 11,4 und 12,9 vergleichbare Ergebnisse. Gemäß Literatur stehen HF im Bereich von 1,05 bis 1,18 und ein CI von 5,0 bis 15,0 für ein exzellentes Ergebnis und eine homogene Korngrößenverteilung mit stabilen, runden Körnern (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.34, 2014). Mit der ermittelten Partikelgrößenverteilung und dem HF kann somit auch die Beladung der Matrix beschrieben werden. Denn eine gute Verdichtung der Pellets durch Rütteln und Stampfen des Füllschuhs würde während der Herstellung inhomogen geformte Tabletten liefern. Nichtsdestotrotz wurde während der Messung der Stampfdichte ein großer Hohlraumanteil der Pellets im Messzylinder beobachtet. Da die Mehrzahl der Pellets eine Größe zwischen 2,0 mm und 2,8 mm hatte, bildeten sich kleine Hohlräume zwischen den Pellets, die jedoch nicht durch Verlängerung der Stampfintervalle zerstört wurden (**Abbildung 18**). Um nun zu überprüfen, ob durch die Hohlräume Probleme bei der Befüllung der Matrix einer Tablettenpresse entstehen, wurden aus den zuvor vorbereiteten Pelletgrößen (nicht gesiebte; < 2,8 mm gesiebte; < 2,0 mm gesiebte) Tabletten hergestellt.



**Abbildung 18:** Messzylinder gefüllt mit Pellets bei der Bestimmung der Stampfdichte.



### 4.2.2 Herstellung der Tabletten

Innerhalb dieses Kapitels wurde untersucht, ob sich Pellets aus Papier manuell als auch automatisiert zu Tabletten verpressen lassen. Zudem wurde überprüft, ob die Größe der Pellets einen entscheidenden Einfluss auf die resultierenden Tabletten hat.

Die Größe der Pellets ist einer der wichtigsten Faktoren für die Herstellung und Qualität von Tabletten aus Papier. Je größer und ungleichmäßiger die Pellets waren, umso schlechter und unregelmäßiger wurden auch die Tabletten. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass große Pellets beispielsweise einen großen Raum in der Matrize der Tablettenpresse einnehmen können und so dafür sorgen, dass Tabletten mit unterschiedlichen Gewichten und somit einer unregelmäßigeren Gleichförmigkeit der Masse und schlechten Bruchfestigkeiten entstehen. Um Aussagen über den Einfluss der unterschiedlichen Pelletgrößen zu treffen, wurden die Pellets in die verschiedenen Pelletgrößen fraktioniert (nicht gesiebt; < 2,8 mm gesiebt; < 2,0 mm gesiebt) und für den Versuch bereitgestellt. Anschließend wurde mit den jeweiligen Größenklassen, durch Einfüllen der Pellets in den Füllschuh der Tablettenpresse, Tabletten manuell und automatisiert hergestellt. Die Tabletten wurden sowohl makroskopisch, als auch gemäß den Voraussetzungen des Pharm. Eur. für Tablettencharakterisierungen überprüft.

#### 4.2.2.1 Manuelle Herstellung von Tabletten

Die manuelle Herstellung von Tabletten ist eine gute Methode, um vor der automatisierten Herstellung Fehler bei der Befüllung von Pellets in die Matrize oder während der Produktion (z.B. falsche Montage) direkt zu erkennen und zu korrigieren. Zudem können durch die manuelle Herstellung wenige Tabletten hergestellt, deren Bruchfestigkeit oder Masse überprüft und gegebenenfalls die Stempelhöhe des Ober- oder Unterstempels erneut angepasst werden, ohne dabei einen zu großen Verlust von Pellets zu generieren.

Die manuelle Produktion von Tabletten aus Pellets war für jede zuvor fraktionierte Größe (nicht gesiebt, < 2,8 mm gesiebt, < 2,0 mm gesiebt) erfolgreich und es wurden Tabletten mit einer glatten und glänzenden Oberfläche hergestellt (**Abbildung 19**).





**Abbildung 19:** Manuell hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets (links), aus < 2,8 mm gesiebten Pellets (mittig) und aus < 2,0 mm gesiebten Pellets (rechts).

Dabei zeigte sich, dass umso gleichmäßigere Tabletten mit weniger Hohlräumen während der Verpressung in der Matrize der Tablettenpresse entstehen, je kleiner die eingesetzte Pelletgröße war. Tabletten, die aus nicht gesiebten Pellets hergestellt wurden, wiesen hingegen häufig makroskopische Unterschiede hinsichtlich Porosität und unzureichender Verformung auf (**Abbildung 20**). Beweisen lässt sich diese These durch die Überprüfung der Tablettenhöhe. Die Auswertung der Tablettenhöhe ( $n = 20$ ) pro Pelletgröße lieferte einen signifikanten Unterschied zwischen Tabletten aus nicht gesiebten Pellets und solchen aus < 2,8 mm gesiebten Pellets ( $p$ -Wert: < 0,000;  $\alpha$ : 0,05; Games-Howell-Test). Ein signifikantes Ergebnis zu Tabletten aus < 2,0 mm gesiebten Pellets wurde jedoch nicht festgestellt ( $p$ -Wert: 0,823;  $\alpha$  = 0,05; Welch-Test).



**Abbildung 20:** Vergleich von manuell hergestellten Tablette aus nicht gesiebten Pellets (links), aus < 2,8 mm gesiebten Pellets (mittig) und aus < 2,0 mm gesiebten Pellets (rechts).

Zu Beginn der Herstellung wurde bereits die maximale Tiefe des Unterstempels eingestellt, d.h. der Stempel begrenzte den Matrizenraum auf das maximal mögliche Volumen. Dadurch konnten mehr Pellets in die Matrize gelangen, um Tabletten mit einem ausreichenden Gewicht und somit

einer ausreichenden Festigkeit herzustellen. Nichtsdestotrotz wiesen die Tabletten nur eine sehr geringe Höhe mit circa 1,4 mm auf. Grund hierfür war die während der Herstellung der Pellets eingeschlossene Luft, wodurch Pellets mit einer sehr geringen Dichte entstanden. Diese geringe Dichte war für die Herstellung von Tabletten als kritisch anzusehen. Einerseits konnte so aufgrund der großen voluminösen Form der Pellets nur eine begrenzte Anzahl in die Matrize gelangen und andererseits wurde durch die Verpressung der Pellets zur Tablette die eingeschlossene Luft wieder herausgedrückt. Als Resultat entstanden mit zunehmender Pelletgröße dünne, poröse Tabletten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Tabletten manuell aus Papierpellets hergestellt wurden, und die Tabletten umso gleichmäßiger waren, je kleiner die eingesetzte Pelletgröße war.

#### 4.2.2.2 Automatisierte Herstellung von Tabletten

Um die Durchführbarkeit der Scale-up-Produktion von Tabletten aus Pellets zu beurteilen, wurde mit der automatisierten Produktion der Tabletten begonnen. Somit wurde erstmals eine automatisierte Produktion von Tabletten aus Papier durchgeführt, die anfangs aufgrund des schlechten Fließverhaltens von Papierausschnitten im Fülltrichter einer Tablettenpresse nicht realisierbar war (vgl. Kapitel 4.1).

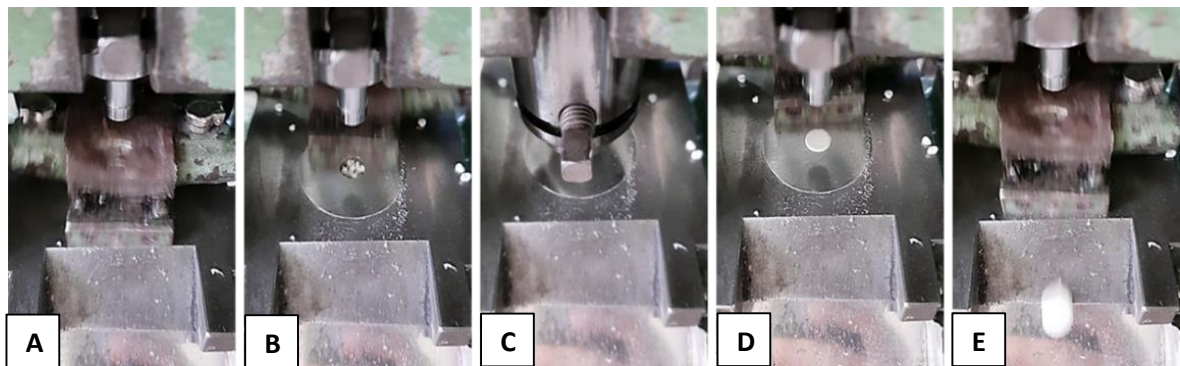
Wie zu Beginn der manuellen Produktion wurden die unterschiedlichen Pellets nach ihrer Größe fraktioniert (nicht gesiebt, < 2,8 mm gesiebt, < 2,0 mm gesiebt). Anschließend wurde jede Pelletgröße automatisiert durch Befüllen des Füllschuhs zu Tabletten verpresst. Die Einstellungen der Tablettenpresse wurden von der manuellen Produktion übernommen. Die Resultate der Produktion sind in **Abbildung 21** gezeigt.

Zwar konnten mit der angewendeten Methode viele Tabletten erfolgreich hergestellt werden, es zeigte sich jedoch, dass Tabletten der nicht gesiebten Pelletgröße deutliche Defizite hinsichtlich Höhe und Porosität aufwiesen. So war die Höhe von Tabletten aus < 2,0 mm gesiebten Pellets signifikant höher als die aus nicht gesiebten oder < 2,8 mm gesiebten Pellets (p-Wert: < 0,000;  $\alpha$ : 0,05; Games-Howell-Test). Zudem erkennt man in **Abbildung 21 links**, dass viele Pellets nicht zu Tabletten geformt waren und einzeln vorliegen.



**Abbildung 21:** Automatisiert hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets (links), aus < 2,8 mm gesiebten Pellets (mittig) und aus < 2,0 mm gesiebten Pellets (rechts).

Mit abnehmender Pelletgröße wurde die Herstellung zur Tablette deutlich verbessert. Während in **Abbildung 21 mittig** noch einzelne, nicht verpresste Pellets vorliegen, so weisen die Tabletten von < 2,0 mm gesiebten Pellets **Abbildung 21 rechts** keine Pellets mehr innerhalb der Tablettengrundmasse auf. Eine mögliche Ursache für das Auftreten der Pellets innerhalb der Tablettengrundmasse war während des Füllungsprozesses der Matrize durch den Füllschuh zu beobachten (**Abbildung 22**).



**Abbildung 22:** Darstellung der automatisierten Verpressung von Tabletten. A: Füllung der Matrize mit Pellets aus dem Fülltrichter, B: Zurückfahren des Füllschuhs, C: Kompression durch den Oberstempel in der Matrize, D: Herausstoßen der Tablette aus der Matrize durch den Unterstempel, E: Wegstoßen der Tablette und erneute Befüllung der Matrize.

Obwohl die Pellets bei der Untersuchung der Fließfähigkeit durch Stampfen (HF und CI, Kapitel 4.2.1.1) exzellente Werte für die jeweiligen Pelletgrößen aufzeigten, war das Ergebnis während der Tablettierung deutlich schlechter. Einzelne Pellets sprangen durch ihr geringes Gewicht wieder aus der Matrize der Tablettenpresse und wurden somit nicht verpresst. Dies hat zur Folge, dass in den meisten Fällen die Matrize nicht vollständig befüllt war. Dadurch war die Pelletmenge für die Kompression zur Tablette unzureichend, wodurch einzelne ungeformte und

poröse Tabletten entstanden. Nach jeder Komprimierung wurden so Pellets, die nicht oder unzureichend zu Tabletten geformt wurden, in den Sammelbehälter ausgeworfen (**Abbildung 21 links**).

Im Vergleich zu manuell hergestellten Tabletten, wiesen automatisiert hergestellte Tabletten durchschnittlich eine geringere Höhe auf. Daraus lässt sich schließen, dass die Menge an Pellets, die in den Kompressionsraum gefüllt wurde, während der automatisierten Herstellung deutlich niedriger war. Als Folge war auch die Einheitlichkeit der Tabletten deutlich schlechter im Vergleich zu manuell verpressten Tabletten. Um diese Vermutung zu überprüfen, wurden die Tabletten gemäß den „Allgemeinen Methoden des Pharm. Eur.“ charakterisiert (Kapitel 3.2.4).

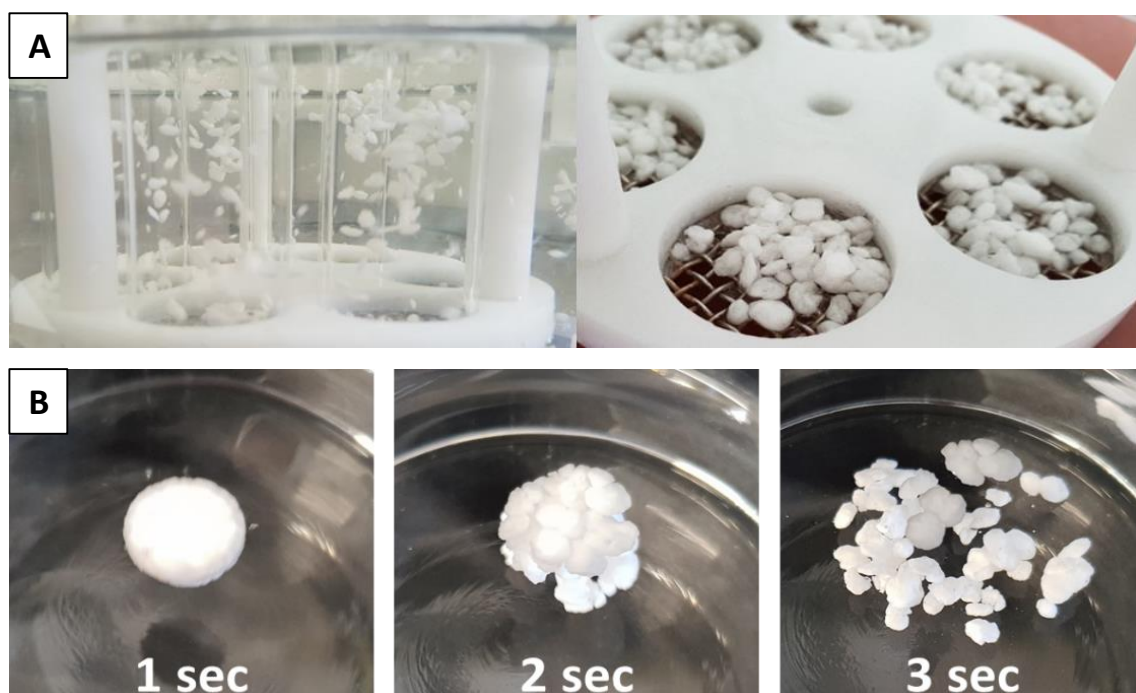
#### 4.2.2.3 Charakterisierung der Tabletten gemäß des Pharm. Eur.

Unter den manuell hergestellten Tabletten erfüllten bei Testung der Gleichförmigkeit der Masse 9 von 20 aus den nicht gesiebten Pellets, mit einer durchschnittlichen Abweichung von mehr als 7,5 %, nicht die Anforderungen (**Tabelle 14**). Eine Optimierung der Tabletten durch Siebung der Pellets (< 2,8 mm und < 2,0 mm) sorgte dafür, dass nur noch 3 von 20 Tabletten aus < 2,8 mm Pellets und 4 von 20 Tabletten aus < 2,0 mm Pellets nicht die Anforderungen erfüllten. Aus dem Ergebnis lässt sich schließen, dass eine Verringerung des Pelletdurchmessers durch Siebung zu einer verbesserten Pelletbefüllung und Hohlraumausnutzung innerhalb der Matrize führte und somit auch zu einem verbesserten Verpressungsprozess. Dies hatte zur Folge, dass gleichförmigere Tabletten entstanden. Die Überprüfung der Bruchfestigkeit lieferte für nicht gesiebte Tabletten einen Wert von 40 N. Bei Tabletten aus einer Pelletgröße von < 2,8 mm steigerte sich der Wert auf 43,5 N. Weiterhin verringerte sich die aufzuwendende Kraft bei Tabletten aus Pellets < 2,0 mm auf circa 30 N. Die Ergebnisse der Bruchfestigkeiten waren allerdings nicht signifikant zueinander (p-Wert: 0,070;  $\alpha$ : 0,05; Games-Howell-Test). Demgegenüber bestätigten die Friabilitätsuntersuchung von Tabletten eine Abnahme des Abriebs bei sinkender Pelletgröße. Denn der prozentuale Abrieb von Tabletten aus nicht gesiebten Pellets (0,45 %) nahm deutlich im Vergleich zu Tabletten mit einer Pelletgröße von < 2,0 mm (0,18 %) ab. Alle Ergebnisse lagen unter den Vorgaben des Pharm. Eur. mit einem Maximalverlust von 1 %.

**Tabelle 14:** Bestimmung der pharmazeutischen Qualität (Gleichförmigkeit der Masse, Bruchfestigkeit, Friabilität und Zerfallszeit) gemäß des Pharm. Eur. 8.0 für manuell hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets, aus < 2,8 mm gesiebten Pellets und aus < 2,0 mm gesiebten Pellets.

Testmethoden	Tabletten aus nicht gesiebten Pellets	Tabletten aus gesiebten (< 2,8 mm) Pellets	Tabletten aus gesiebten (< 2,0 mm) Pellets
Gleichförmigkeit der Masse [%]	$6,2 \pm 3,8$	$3,3 \pm 2,5$	$4,2 \pm 2,8$
Bruchfestigkeit [N]	$40,0 \pm 7,3$	$43,5 \pm 10,0$	$29,7 \pm 2,5$
Friabilität [%]	0,45	0,22	0,18
Zerfallszeit	Alle Tabletten sind innerhalb von 5 Sekunden zerfallen.		

Die abschließende Überprüfung der Zerfallszeit lieferte für Tabletten unterschiedlicher Pelletgrößen einen vergleichbaren Wert von circa 5 Sekunden (**Abbildung 23 A**).



**Abbildung 23:** Zerfallsprüfung von Tabletten aus Pellets innerhalb des Zerfallsprüfungstestgeräts (A) und innerhalb eines Becherglases (B).

Durch die hohe Porosität und das geringe Volumen der Tabletten wurden durch Kapillarkräfte große Mengen an Wasser schnell absorbiert, wobei eine Quellung und ein Zerfall der Tabletten innerhalb von 3-5 Sekunden beobachtet wurde. Die Tabletten zerfielen dabei wieder in ihr Ausgangsprodukt Pellets (**Abbildung 23 B**). Durch die Verpressung mittels Exzenterpresse

wurden somit nur reversible Verbindungen zwischen den Cellulosefasern geschaffen, die bei Kontakt mit einer Flüssigkeit schnell wieder aufbrachen.

Die Überprüfung der Gleichförmigkeit der Masse von automatisiert hergestellten Tabletten ergab, dass 10 von 20 Tabletten der nicht gesiebten Pellets, 9 von 20 Tabletten der < 2,8 mm Pellets und 8 von 20 Tabletten der < 2,0 mm gesiebten Pellets nicht die Testanforderungen erfüllten (**Tabelle 15**). Auch bei den automatisiert hergestellten Tabletten ist ein kleiner Trend zur Verbesserung in der Gleichförmigkeit der Masse zu beobachten, da mit geringer werdendem Pelletdurchmesser die Durchfallquote der Tabletten sank. Im Allgemeinen lag jedoch die Abweichung innerhalb der Untersuchungsgruppe deutlich über den Werten einer manuellen Verpressung.

**Tabelle 15:** Bestimmung der pharmazeutischen Qualität (Gleichförmigkeit der Masse, Bruchfestigkeit, Friabilität und Zerfallszeit) gemäß des Pharm. Eur. 8.0 für automatisiert hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets, aus < 2,8 mm gesiebten Pellets und aus <2,0 mm gesiebten Pellets.

Testmethoden	Tabletten aus nicht gesiebten Pellets	Tabletten aus gesiebten (< 2,8 mm) Pellets	Tabletten aus gesiebten (< 2,8 mm) Pellets
Gleichförmigkeit der Masse [%]	13,2 ± 9,8	11,1 ± 8,7	4,3 ± 3,3
Bruchfestigkeit [N]	6,7 ± 4,3	8,6 ± 2,3	16,4 ± 3,7
Friabilität [%]	2,74	2,45	2,23
Zerfallszeit	Alle Tabletten sind innerhalb von 5 Sekunden zerfallen.		

Im Gegensatz dazu stieg die Bruchfestigkeit von Tabletten von nicht gesiebten Pellets im Vergleich zu Tabletten mit einer geringeren Pelletgröße an. Sie entsprachen jedoch nicht der Anforderung einer Bruchfestigkeit von 80 N. Die Testung des Abriebs ergab, dass keine der automatisiert hergestellten Tabletten den Massenverlust von < 1 % gemäß des Pharm. Eur. einhielt. Zudem wurden während der Abriebsprüfung einige Tabletten so stark beschädigt, dass diese wieder komplett zu Pellets zerfielen. Mögliche Ursachen für die starken Abweichungen aller Charakterisierungsanforderungen wurden bereits im Kapitel 4.2.2.2 angesprochen. Bei automatisiert hergestellten Tabletten sprangen viele Pellets während des Füllvorgangs wieder aus der Matrize heraus. Dies hängt einerseits mit dem geringen Gewicht und andererseits mit der hohen Elastizität der Pellets zusammen. Dies hatte zur Folge, dass ungleichmäßige Tabletten während der Verpressung entstanden und erklärten die schlechten Messergebnisse,



die den Anforderungen des Pharm. Eur. nicht genügten. Im Gegensatz dazu wurden manuelle Tabletten deutlich langsamer hergestellt, wodurch keine Pellets während der Verpressung aus der Matrize heraussprangen. Folglich konnten gegenüber automatisiert hergestellten Tabletten bessere Ergebnisse erzielt werden, wobei auch die manuell hergestellten Tabletten nicht alle Anforderungen des Pharm. Eur. erfüllten.

#### 4.2.3 Optimierung des Herstellungsprozesses

Die Charakterisierung von Tabletten aus Pellets, welche mit dem Bindemittel Wasser hergestellt wurden, entsprachen nicht den Anforderungen des Pharm. Eur. (Kapitel 4.2.2.3). Die Gründe hierfür waren die geringe Elastizität und das geringe Gewicht der Pellets, sowie die eingebrachte Luft während der Pelletherstellung. Dies hatte wiederum zur Folge, dass bei der automatisierten Produktion der Tabletten die Pellets wieder aus der Matrize der Tablettenpresse heraussprangen. Um dieser Problematik entgegenzuwirken, wurde der Herstellungsprozess optimiert und anstelle des Bindemittels Wasser eine Lösung aus 50 %iger Saccharose/Wasser (m/m) verwendet.

Saccharose ist in der Pharmazie ein typischer Hilfsstoff und fand früher oft Verwendung als Füllmittel bei z.B. Oraltabletten (Voigt *et al.*, 2010). Dabei machte man sich den Einfluss des Zuckers auf die plastische Deformation während der Tablettierung zunutze. Während der Komprimierung zu Tabletten treten verschiedene physikalische Vorgänge auf, die das Schüttgut (z.B. Pulver) durchläuft. Die durch Kraft ausgeübte Verpressung sorgt innerhalb der Matrize für eine stetige Volumenreduktion mit zunehmender mechanische Widerstandsfähigkeit des Presslings (Konsolidierung) (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Nach Überwinden von Reibungs- und Anziehungskräften werden Pulverpartikel zusammengeschoben, Zwischenräume zwischen großen Partikeln werden durch Kraft verschlossen und es tritt eine Verformung der Tablette ein (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Beim Verpressen finden dabei folgende Vorgänge teilweise gleichzeitig statt. So kommt es neben einer Partikelverschiebung und Neuordnung, auch zu einer Deformation der gebildeten Partikel und/oder es kann ein Bruch der Teilchen innerhalb der Verpressung stattfinden (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Die Deformation ist hierbei ein wesentlicher Faktor und wird in zwei verschiedene Arten eingeteilt: die elastische und die plastische Deformation. Die elastische Deformation ist ein komplett reversibler Vorgang, bei dem unter Druck z.B. Pulverteilchen zusammenkomprimiert werden, diese jedoch nach Krafteinwirkung wieder teilweise ihren Ausgangszustand einnehmen. Das Gegenteil ist die

plastische Deformation, welche eine bleibende Verformung der Partikel durch sogenanntes „Kaltfließen“ oder „Kriechen“ beschreibt (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Dabei tritt nach konstanter Krafteinwirkung eine irreversible Verformung der Partikel ein, ohne dass es zu einer Formrückbildung kommt. Durch strukturelle Veränderungen, wie z.B. Neuordnung der Molekülketten unter Kraftwirkung, können Strukturfehler im Pulver ausgeglichen werden, was letztendlich zu einer Versteifung des Materials führt (Zügner, 2002). Da die mechanische Eigenschaft der Tablette maßgeblich von den physikalisch/chemischen Eigenschaften des Schüttguts bestimmt wird, nimmt hierbei die Saccharose eine besondere Rolle ein. So hat Saccharose als Hilfsstoff im Schüttgut einen starken Einfluss auf die plastische Verformung (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Diese steigt durch Saccharose stark an, wodurch die elastische Deformation verringert wird. In der Tablettenherstellung wirkt sich das dadurch aus, dass es zu einer irreversiblen Verformung hin zur Tablette kommt und sich eine Versteifung des Materials einstellt. Diese strukturegebende Eigenschaft sorgt wahrscheinlich auch dafür, dass die Elastizität der Tabletten verringert wird, mit dem Resultat, dass sich das Schüttgut besser zu Tabletten verpressen lässt (Voigt *et al.*, 2010; Bauer-Brandl *et al.*, 2012; Serno *et al.*, 2016).

Da sich der Herstellungsprozess von Pellets mit dem Bindemittel Wasser nicht ohne Weiteres auf den optimierten Prozess mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser übertragen lässt, wurden zunächst Vorversuche durchgeführt, um die optimalen Herstellungsparameter zu ermitteln. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 16** dargestellt.

Wie in Kapitel 4.2.1 beschrieben, wurden mehrere Pellet-Chargen hergestellt und in einem Probengefäß vereinigt. Danach fanden mikroskopische Untersuchungen, analytische Siebungen, sowie eine Bestimmung der Schütt/- und Stampfdichte gemäß des Pharm. Eur. statt. Aufgrund der geringen Probenmenge wurde keine Charakterisierung der Pellets mit einer Pelletgröße von < 2,0 mm, sowie deren Herstellung zu Tabletten, durchgeführt.

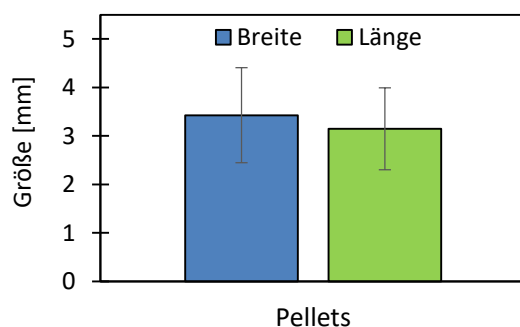


**Tabelle 16:** Herstellungsparameter für die Produktion von Pellets aus Papier mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser.

Herstellungsparameter
Vorzerkleinerung durch Zerschneiden eines Papiertaschentuchs in 5 x 5 cm große Teilstücke.
Trocknenzerkleinerung der Teilstücke für 10 s.
Dreimaliges Sprühen des Bindemittels auf die Fasern mit anschließender Nasszerkleinerung für 30 s.
Übertragung der feuchten Cellulosefasern auf das Kunststoffsieb, anschließend drei Sprühstöße auf die Fasern.
Rotation des Siebs über 3 min. Alle 30 s wurden doppelte Sprühstöße auf die Cellulosefasern gegeben.
Trocknung im Ofen über Nacht bei 70 °C.

#### 4.2.3.1 Charakterisierung der Pellets

Die Vermessung im Mikroskop ergab einen mittleren Feret-Durchmesser von 3,3 mm (Breite) und einen mittleren Feret-Durchmesser von etwa 3,1 mm im 90 ° Winkel dazu (Länge) (**Abbildung 24**). Zudem wurden auch bei Pellets, die mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser hergestellt wurden, eine große Standardabweichung aufgrund des inhomogenen Produktionsprozesses festgestellt. Vor allem die im Bindemittel verwendete Saccharose fördert, im Vergleich zu Wasser als alleiniges Bindemittel, verstärkt die Agglomeration der Pellets (Schubert, 1979). Bezüglich des AR wurde keine signifikante Änderung im Seitenverhältnis eines Pellets festgestellt (MW =  $1,19 \pm 0,16$ ) (p-Wert: 0,326;  $\alpha$ : 0,05; Welch-Test).



**Abbildung 24:** Mikroskopische Vermessung von 100 Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser.

Für die analytische Siebung wurden die gleichen Siebe verwendet wie in Kapitel 4.2.1.1. Es zeigte sich, dass circa 47 % aller Pellets innerhalb der durchschnittlichen Siebgröße von 2,0 – 2,8 mm lagen (**Tabelle 17**). Weitere 47 % lagen oberhalb und 6 % unterhalb der Durchschnittsverteilung. Demnach lässt sich schlussfolgern, dass die Charakterisierung mittels Mikroskop und Siebung ähnliche Ergebnisse lieferte und die Verwendung einer Saccharose/Wasser-Lösung als Bindemittel einen Anstieg der Pelletgröße für Pellets zwischen 2,0 und 2,8 mm um circa 7,2 % und der Partikelgrößenverteilung für Pellets > 2,8 mm um circa 21,7 % verursachte.

**Tabelle 17:** Partikelgrößenverteilung von 25 g Pellets hergestellt mit Bindemittel Saccharose/Wasser durch Siebanalyse.

Siebgrößen [mm]	Gewicht [g]	Prozent [%]	Kumulative Massenverteilung [%]
≥ 4,0	4,1 ± 0,3	16,5 ± 1,3	100,0 ± 0,0
2,8 – 4,0	7,5 ± 0,7	30,0 ± 2,7	83,5 ± 1,3
2,0 – 2,8	11,8 ± 0,4	47,3 ± 1,7	53,6 ± 3,5
1,4 – 2,0	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,0	6,3 ± 2,0
< 1,4	1,5 ± 0,5	6,2 ± 2,0	0,9 ± 0,4
<b>Gesamtgewicht</b>	25,0 ± 0,0		

Die Ergebnisse des HF und des CI aus den Schütt- und Stampfdichten der zwei unterschiedlichen Größenklassen (nicht gesiebt und < 2,8 mm gesiebt) sind in **Tabelle 18** dargestellt.

**Tabelle 18:** Bestimmung des Hausner-Faktors und Carr-Index der zwei Pelletgrößen (nicht gesiebt und < 2,8 mm gesiebte Pellets), hergestellt mit dem Bindemittel Wasser/Saccharose.

Größe der Pellets	Hausner-Faktor	Carr-Index
nicht gesiebt	1,11 ± 0,04	10,10 ± 3,24
< 2,8 mm	1,09 ± 0,01	8,21 ± 0,59

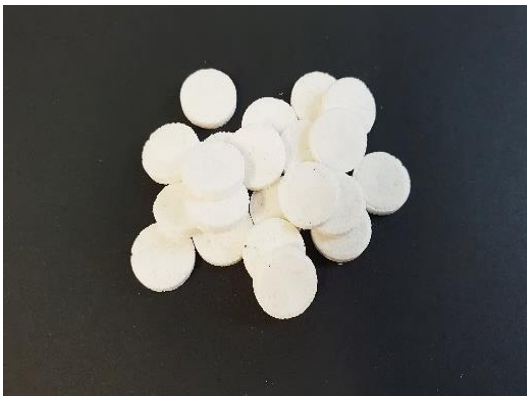
Sowohl nicht gesiebte Pellets, als auch < 2,8 mm gesiebte Pellets lieferten mit 1,11 und 1,09 einen ausgezeichneten HF und mit 10,1 und 8,2 einen ausgezeichneten CI. Durch die Siebung der Pellets wurde nur eine geringfügige Verbesserung der Messwerte festgestellt. Im Vergleich zu Pellets, die mit dem Bindemittel Wasser hergestellt wurden (Kapitel 4.2.1), wurde für Pellets mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser ein geringerer HF und CI festgestellt. Gründe hierfür sind

wahrscheinlich in der Abnahme der Elastizität der Pellets, als auch in der Zunahme der Pelletgröße zu finden. Durch den Einsatz an Saccharose nahm vermutlich die Porosität der Pellets stark ab, wodurch ein geringeres Schüttvolumen entstand. Zusätzlich entstanden durch die erhöhte Pelletgröße zwar größere Hohlräume, die jedoch unter Krafteinwirkung auch nicht zerstört wurden. Im Gegensatz dazu wiesen Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser, eine erhöhte Porosität auf, da sich die Pellets leichter untereinander verhaken konnten. Dies führte dazu, dass zwar ein höheres Schüttvolumen entstand, dieses jedoch unter Krafteinwirkung schnell zerstört wurde, mit dem Resultat, dass Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser, ein höheren HF und CI aufwiesen.

#### 4.2.3.2 Manuelle Herstellung von Tabletten

Mit den Pellets (Bindemittel Saccharose/Wasser) wurde erneut eine manuelle Herstellung von Tabletten durchgeführt, da sich durch Veränderungen im Herstellungsprozess der Pellets auch Unterschiede in der Tablettierung ergeben könnten (vgl. **Tabelle 16**). Die Pellets wurden wie zuvor in nicht gesiebte und < 2,8 mm gesiebte Pellets fraktioniert. Für die Produktion der Tabletten wurde die Matrize komplett mit Pellets befüllt und durch Rotation der Tablettenpressenwelle zu einer Tablette verpresst. Resultierende Tabletten sind in **Abbildung 25** gezeigt.

Tabletten aus nicht gesiebten Pellets



Tabletten aus gesiebten (< 2,8 mm) Pellets



**Abbildung 25:** Manuell hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets (links) und < 2,8 mm gesiebten Pellets (rechts).

Durch die Verwendung von Saccharose wurden die Pellets fester, ließen sich aber dennoch gut mithilfe der Tablettenpresse zu Tabletten verformen. Bei der Herstellung von Tabletten aus < 2,8 mm Pellets wurde gegenüber Tabletten aus nicht gesiebten Pellets eine verbesserte

Ausnutzung des Hohlraums innerhalb der Matrize festgestellt. Begründen lässt sich dies u.a. anhand der Tablettenhöhe. Die Auswertung der Tablettenhöhe lieferte einen signifikanten Unterschied zwischen Tabletten aus nicht gesiebten Pellets und Tabletten aus < 2,8 mm gesiebten Pellets (p-Wert: < 0,000;  $\alpha$ : 0,05; t-Test). Die Höhe der Tabletten, hergestellt aus Pellets mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser, war mit 2,4 mm (aus nicht gesiebten Pellets) signifikant größer gegenüber Tabletten, welche mit dem Bindemittel Wasser hergestellt wurden (Höhe = 1,4 mm, aus nicht gesiebten Pellets) (p-Wert: < 0,000;  $\alpha$ : 0,05; t-Test).

Weitere Gründe für die Unterschiede finden sich in der Größenverteilung der Pellets. Durch die Verwendung einer Saccharose/Wasser-Lösung während der Pelletherstellung entstanden größere Pellets, im Vergleich zu denen, die mit dem Bindemittel Wasser hergestellt wurden (vgl. Siebanalyse beider Bindemittel). Zusätzlich sorgte die Saccharose/Wasser-Lösung dafür, dass die Cellulosefasern während der Herstellung der Pellets stärker miteinander verklebten, wodurch wiederum größere Pellets entstanden. Die Pellets wurden zudem deutlich duktiler, weniger elastisch und somit formbarer. Durch die anschließend erfolgte Verpressung wurden schließlich auch größere Tabletten hergestellt, trotz der immer noch optimalen Hohlraumausnutzung innerhalb der Matrize der Tablettenpresse.

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass eine manuelle Verpressung von Pellets zu Tabletten mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser deutlich größere und stabilere Tabletten lieferte.

#### 4.2.3.3 Automatisierte Herstellung von Tabletten

Um die Durchführbarkeit der optimierten Pelletrezeptur im großtechnischen Herstellungsprozess zu überprüfen, wurde nun eine automatisierte Tablettierung von nicht gesiebten und < 2,8 mm gesiebten Pellets angewendet. Wie zu Beginn der manuellen Produktion wurden die unterschiedlichen Pellets nach ihrer Pelletgröße fraktioniert (nicht gesiebt und < 2,8 mm gesiebt) und automatisiert zu Tabletten verpresst. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 26** zu sehen.

Tabletten aus nicht gesiebten Pellets



Tabletten aus gesiebten (&lt; 2,8 mm) Pellets



**Abbildung 26:** Automatisiert hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets (links) und aus < 2,8 mm gesiebten Pellets (rechts).

Die hergestellten Tabletten aus der automatisierten Produktion sahen makroskopisch kommerziell erhältlichen Tabletten ähnlich. Vor allem Tabletten aus < 2,8 mm großen Pellets besaßen eine homogen, glänzende Oberfläche (**Abbildung 26 rechts**). Während der Produktion war zu beobachten, dass nur noch sehr wenige Pellets bei der Befüllung der Matrice durch den Füllschuh wieder heraussprangen. Dadurch war der Verlust an Pellets auf ein Minimum zurückgegangen. Dies führte zu dem Resultat, dass gleichmäßigere Tabletten entstanden. Hinsichtlich der Höhe der Tabletten wiesen diese einen signifikanten Unterschied zu Tabletten auf, die mit dem Bindemittel Wasser hergestellt wurden (p-Wert: < 0,000;  $\alpha$ : 0,05, Tukey-Test). Auch innerhalb der Tablettenproduktion mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser existieren signifikante Unterschiede zwischen Tabletten aus manueller (Tablettenhöhe: 2,38 mm) und automatisierten Produktion (Tablettenhöhe: 2,42 mm) (Tabletten aus nicht gesiebten Pellets) (p-Wert: < 0,000;  $\alpha$ : 0,05; t-Test). Zudem wiesen auch unterschiedliche Pelletgrößen (nicht gesiebte und < 2,8 mm gesiebte Pellets) bei der automatisierten Produktion einen signifikanten Unterschied in der Tablettenhöhe auf (p-Wert: < 0,000;  $\alpha$ : 0,05; t-Test). Mögliche Gründe für die Unterschiede bei der Produktion liegen vermutlich auch hier in der Verwendung der Saccharose/Wasser-Lösung während der Pelletherstellung. Dadurch sank wahrscheinlich die Porosität und die elastischen Verformung der Pellets, wohingegen die plastische Verformung zunahm, mit dem Resultat, dass die Tablettenhöhe auch zunahm (vgl. Kapitel 4.2.3.2).

#### 4.2.3.4 Charakterisierung der Tabletten gemäß des Pharm. Eur.

Die Ergebnisse der Charakterisierung der Tabletten, welche mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser hergestellt wurden, sind in **Tabelle 19** dargestellt.

**Tabelle 19:** Bestimmung der pharmazeutischen Qualität gemäß des Pharm. Eur. 8.0 für manuell hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets und < 2,8 mm gesiebten Pellets.

Testmethoden	Tabletten aus nicht gesiebten Pellets	Tabletten aus gesiebten (< 2,8 mm) Pellets	
Gleichförmigkeit der Masse [%]	4,3 ± 2,9	4,0 ± 2,3	Tabletten aus < 2.0 mm Pellets wurden aufgrund der geringen Menge nicht hergestellt.
Bruchfestigkeit [N]	106,3 ± 27,7	120,4 ± 24,4	
Friabilität [%]	-0,18	-0,16	
Zerfallszeit [min]	16,7 ± 3,2	20,7 ± 6,3	

Bei der Untersuchung von manuell hergestellten Tabletten erfüllten 3 von 20 Tabletten (aus nicht gesiebten Pellets) und 2 von 20 Tabletten (aus < 2,8 mm gesiebte Pellets) nicht die Anforderungen der Gleichförmigkeit der Masse. Dieses Ergebnis zeigt eine deutliche Verbesserung zu Tabletten, die mit dem Bindemittel Wasser hergestellt wurden (vgl. 9 Tabletten (nicht gesiebte) und 3 Tabletten (< 2,8 mm gesiebte)). Auch wurde eine starke Verbesserung der Messwerte bei der Bruchfestigkeit festgestellt. Hier lagen Tabletten, die mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser hergestellt wurden bei ungefähr 106 und 120 N. Bei der Friabilität wurde jedoch eine Zunahme der Tablettenmasse beobachtet. Durch den Einsatz von Saccharose/Wasser-Lösung nahm dabei die Masse nach 100 Umdrehungen um knapp 0,2 % zu. Typischerweise besitzt Saccharose eine geringe Hygroskopizität, welche dafür sorgt, dass Saccharose bis zu 1 % an Wasser aufnehmen kann (Hancock *et al.*, 1999; Rowe, 2009). Dies könnte die Zunahme des Tablettengewichts während der Friabilitätsüberprüfung erklären. Die Zerfallszeit war bei Tabletten mit knapp 17 und 21 min deutlich länger als Tabletten, die mit dem Bindemittel Wasser (wenige Sekunden) hergestellt wurden.

Die Ergebnisse der Charakterisierung von den automatisiert hergestellten Tabletten sind in **Tabelle 20** dargestellt. Bei der Untersuchung der Gleichförmigkeit der Masse von automatisiert hergestellten Tabletten wurde für nicht gesiebte Tabletten eine Durchfallquote von 5 Tabletten und für Tabletten mit einer Pelletgröße < 2,8 mm erstmalig eine Durchfallquote von 0 Tabletten

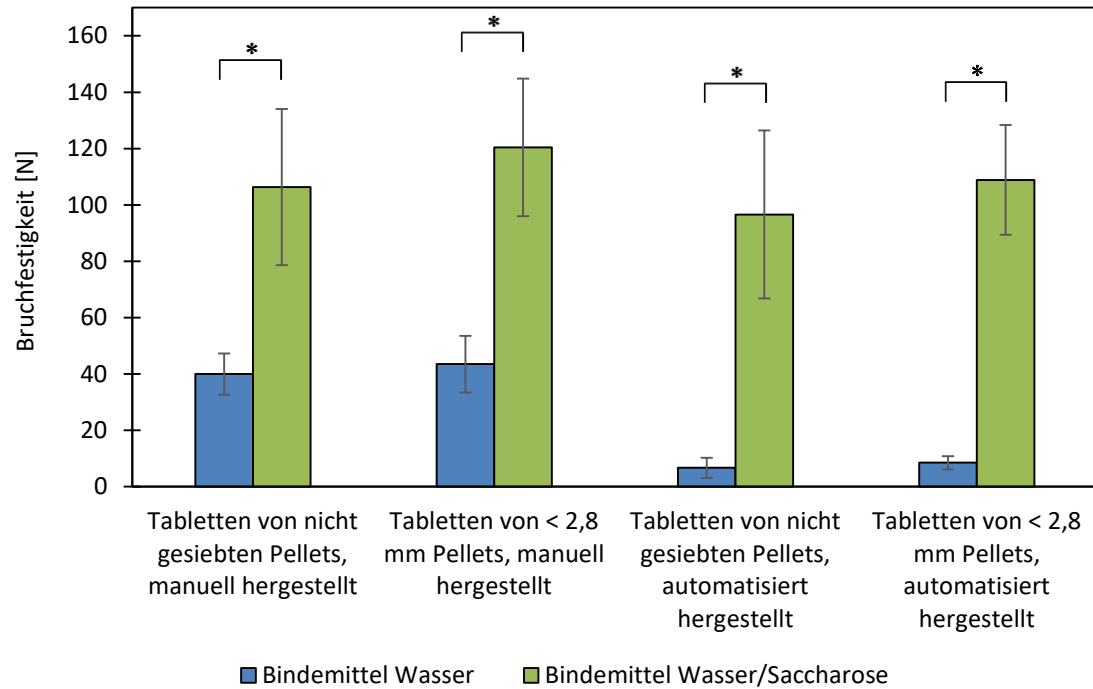
festgestellt. Trotz automatisierter Verpressung wurde eine ausreichende Bruchfestigkeit von 97 N und 109 N für Tabletten aus nicht gesiebten und < 2,8 mm gesiebten Pellets erreicht. Wie bereits bei der manuellen Verpressung gab es auch bei der automatisierten Herstellung eine Zunahme des Tablettengewichts nach der Friabilitätsüberprüfung um knapp 0,2 %. Genauso wurde eine Verzögerung der Zerfallszeit auf circa 18 min für Tabletten aus nicht gesiebten Pellets und 21 min für Tabletten aus < 2,8 mm gesiebten Pellets beobachtet.

**Tabelle 20:** Bestimmung der pharmazeutischen Qualität (Gleichförmigkeit der Masse, Bruchfestigkeit, Friabilität und Zerfallszeit) gemäß des Pharm. Eur. 8.0 für automatisiert hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets und < 2,8 mm gesiebten Pellets.

Testmethoden	Tabletten aus nicht gesiebten Pellets	Tabletten aus gesiebten (< 2,8 mm) Pellets	
Gleichförmigkeit der Masse [%]	5,2 ± 3,1	3,0 ± 2,0	Tabletten mit < 2.0 konnten aufgrund der geringen Menge nicht hergestellt werden!
Bruchfestigkeit [N]	96,6 ± 29,8	108,9 ± 19,5	
Friabilität [%]	-0,18	-0,17	
Zerfallszeit [min]	17,7 ± 5,0	20,9 ± 5,4	

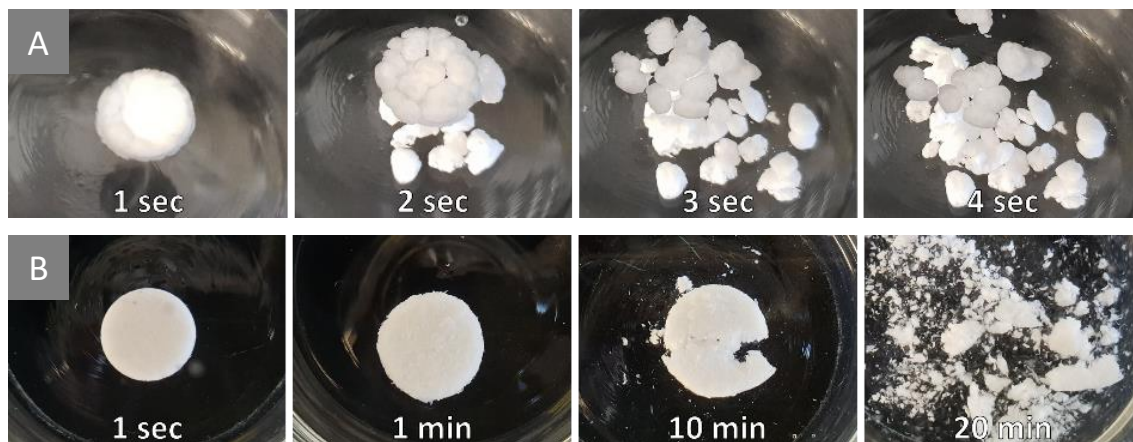
Der Vergleich der Bruchfestigkeiten von Tabletten, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser und mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser ist in **Abbildung 27** gegenübergestellt.

In dem Diagramm wurden die Bruchfestigkeiten von Tabletten direkt gegenübergestellt, die sich lediglich in ihrem Bindemittel, jedoch nicht in ihrer verwendeten Pelletgröße (nicht gesiebt oder < 2,8 mm gesiebt) oder ihrer Herstellungsmethode (manuell oder automatisiert) unterschieden. Anhand der Messergebnisse wurden deutliche Unterschiede bei der Verwendung des jeweiligen Bindemittels festgestellt. So wiesen Tabletten, die mit dem Bindemittel Wasser hergestellt wurden, eine signifikant niedrigere Bruchfestigkeit auf, als Tabletten, die mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser produziert wurden (p-Wert: < 0,000;  $\alpha$ : 0,05; t-Test). Eine Veränderung der Pelletgröße oder der Herstellungsmethode (manuell oder automatisiert) lieferte keine signifikanten Unterschiede, da auch die Abweichung innerhalb der Gesamtpopulation relativ hoch war (vgl. Standardabweichung der jeweiligen Population). So wiesen zum Beispiel manuell hergestellte Tabletten (Bindemittel Wasser/Saccharose), die sich lediglich in ihrer verwendeten Pelletgröße unterschieden, keine signifikanten Unterschiede auf (p-Wert: 0,290;  $\alpha$ : 0,05; t-Test).



**Abbildung 27:** Vergleich der Bruchfestigkeiten von Tabletten, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser und Saccharose/Wasser.

Eine vereinfachte Testmethode zur Ermittlung der Zerfallszeit ist in **Abbildung 28** dargestellt. Dabei wurde eine Tablette, die mit dem Bindemittel Wasser hergestellt wurde, (**Abbildung 28 A**) und eine Tablette, die mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser hergestellt wurde (**Abbildung 28 B**) in ein Becherglas gegeben und Fotos von deren Zerfall aufgenommen.



**Abbildung 28:** Vergleich der Zerfallszeit einer Tablette, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser (A) und mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser (B).



Wie bereits in Kapitel 4.2.2 beschrieben wurde, zerfielen Tabletten (hergestellt mit dem Bindemittel Wasser) durch das Eindringen von Wasser innerhalb von vier Sekunden wieder in Pellets. Im Gegensatz dazu wurde für Tabletten (hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser) eine deutliche Verzögerung des Zerfalls festgestellt. Zusätzlich zerfielen die Tabletten (hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser) nicht wieder in ihre einzelnen Pellets, wie bei dem Bindemittel Wasser, sondern in ihre einzelnen Fasern (vgl. **Abbildung 28 B**).

Aufgrund der guten Löslichkeit in Wasser wurde Saccharose erfolgreich in den Herstellungsprozess von Pellets integriert. Resultierende Pellets wiesen durch Aggregation von Celluloseflocken einerseits eine Vergrößerung der Pelletgröße (**Abbildung 24**) und andererseits eine breite Partikelgrößenverteilung auf (**Tabelle 17**). Zusätzlich waren die Pellets deutlich fester und duktiler, also besser plastischer verformbar. Bereits zu Beginn dieses Abschnitts (Kapitel 4.2.3) wurde dargestellt, welchen Einfluss Saccharose auf die plastische Verformbarkeit und somit auf das Kaltfließen der Pellets hat. Durch die Verpressung von Pellets (hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser) wurden diese irreversibel deformiert und es kam wahrscheinlich teilweise zum Bruch der Pellets in der Matrice. Während dem Verpressen wurde bei gleichbleibender Presskraft die Hohlräume innerhalb der Matrice durch das Zusammenschieben der zerkleinerten Pellets verschlossen. Die mithilfe der Saccharose steigende plastische Verformung wurde durch eine irreversible Verformung der Pellets zur Tablette abgeschlossen. Durch die Verringerung der elastischen Verformung sank vermutlich auch die Porosität der Tabletten, was wiederum den stark verzögerten Zerfall widerspiegelt. Das Resultat aus den physikalischen Vorgängen innerhalb der Matrice erkennt man in **Abbildung 28 B**, als die Tablette nach circa 20 Minuten nicht wieder in ihr Ausgangsmaterial den Pellets zerfällt, sondern in das „Rohmaterial“ den Cellulosefasern (vgl. **Abbildung 28 A**). Die Verwendung von Saccharose bietet weiterhin den Vorteil, dass die Tablettenoberfläche, bei z.B. Kontakt mit menschlichem Speichel bzw. beim Schlucken der Tablette, verklebt und es zur Verstopfung der Porengänge kommt, wodurch der Zerfall der Tablette deutlich verzögert wird, da keine weitere Flüssigkeit eindringen kann (Voigt *et al.*, 2010). Aus diesem Grund werden noch heutzutage Substanzen wie Saccharose als Gegensprengmittel bei stark porösen bzw. schnell zerfallenden Tabletten eingesetzt (Voigt *et al.*, 2010). Als weiteres Beispiel für die irreversible Zerstörung und plastische Verformung der Pellets (hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser) stieg auch die Bruchfestigkeit bei allen hergestellten Tabletten signifikant gegenüber Tabletten, die mit dem Bindemittel Wasser hergestellt wurden, an. Interessanterweise konnte mithilfe der

Saccharose auch eine verbesserte Gleichförmigkeit der Masse erreicht werden (**Tabelle 20**). Vermutlich durch Verringerung der Elastizität der Pellets, als auch durch die Verbesserung des HF und CI (**Tabelle 18**), „sprangen“ weniger Pellets während der Tablettierung aus der Matrize wieder heraus und sorgten somit für ein gleichmäßigeres Gewicht der Tabletten. Die Ergebnisse der Friabilität mit einem Zuwachs von 0,2 % gegenüber der Einwaage sind durch die Verwendung von Saccharose erklärbar. Da die Tabletten in einem Falcon unter Luftausschluss gelagert wurden und Tabletten aus Saccharose leicht hygroskopisch sind, wurde während der Friabilitätsüberprüfung durch den verursachten Abrieb der Tabletten zusätzlich Feuchtigkeit aus der Umgebungsluft gebunden, was in einer Zunahme des Tablettengewichts resultiert. Dieses Phänomen wurde auch während der Bestimmung der Gleichförmigkeit der Masse durch einen kontinuierlichen Anstieg der Tablettenmasse beobachtet. Diese Zunahme des Tablettengewichts bestätigte somit die Hygroskopie der hergestellten Tabletten (Bindemittel Saccharose/Wasser).

Heutzutage findet allerdings Saccharose nur wenig Anwendung in der Herstellung von Tabletten, da es für Diabetiker ungeeignet ist und ein gewisses kariogenes Potenzial besitzt (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Aus diesem Grund werden oft Zuckeraustauschstoffe, wie Sorbit oder Xylit, eingesetzt (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Jedoch besitzen diese Stoffe in der Herstellung von Pellets und Tabletten gewisse Nachteile. So weist z.B. Sorbit aufgrund der starken Hygroskopie und der schlechten Trocknungseigenschaft eine schlechte Tablettierbarkeit auf (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Diese negative Eigenschaft kann man sich allerdings bei Tablettenformulierungen zunutze machen, die z.B. stark deckeln oder stark austrocknen, da das adsorbierte Wasser in der Formulierung einen gewissen formgebenden Effekt bewirkt auf (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Weiterhin werden oft Zuckeraustauschstoffe in Lutschtablettenformulierungen eingesetzt, da sie einen gewissen Kühleffekt besitzen (Bauer *et al.*, 2017). Obwohl auch Zuckeraustauschstoffe die plastische Deformation der Partikel während der Tablettierung fördern, finden sie in der Formulierungsentwicklung wenig Anwendung, da sie im Vergleich zu herkömmlichen Saccharose deutlich teurer sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine großtechnische Methode durch Herstellung von Pellets aus Papier möglich war. Die Verwendung von Saccharose/Wasser-Lösung als Hilfsmittel bei der Herstellung von Pellets mit anschließender Verpressung zu Tabletten sorgte dafür, dass der Herstellungsprozess von Pellets aus Papier realisiert wurde. Die hergestellten Tabletten erfüllten alle Anforderungen des Pharm. Eur.

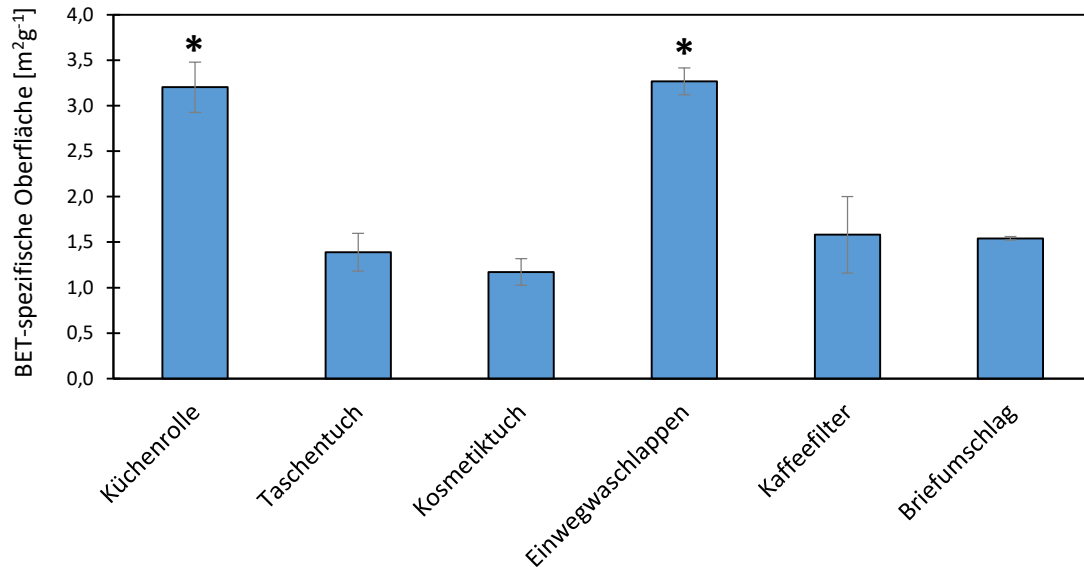
### 4.3 Untersuchungen der verschiedenen Papiergrundlagen

Bisher wurden Tabletten aus verschiedenen Papiergrundlagen hergestellt, welche alle Anforderungen des Pharm. Eur (Kapitel 4.1) erfüllten. Im weiterführenden Kapitel (Kapitel 4.2) wurde aufgezeigt, dass ein zur großtechnischen Produktion geeignete Herstellungsmethode von Tabletten aus Papier durch die Verwendung von Saccharose als Hilfsstoff in der Herstellung von Pellets möglich war.

Eine Untersuchung, um die am besten geeignetste Papiergrundlage für die Herstellung von Tabletten aus Papier herauszufinden, wurde bisher noch nicht durchgeführt. Daher war es das Ziel dieses Kapitels mithilfe verschiedener Untersuchungsmethoden (BET-Bestimmung, Rasterelektronenmikroskopie (REM) und Röntgen-Pulverdiffraktometrie) die Papiersorten, hinsichtlich ihrer Eignung Wirkstoffe amorph zu stabilisieren, zu untersuchen. Dazu wurde mittels BET-Bestimmung die zuvor in Kapitel 4.1 verwendeten Papiergrundlagen auf ihre Oberflächen- und Poreneigenschaften durch die Untersuchung der BET-spezifischen Oberfläche, des mittleren Porendurchmessers und des Gesamtporenvolumens analysiert. Weiterführend wurden smartFilms® der verschiedenen Papiergrundlagen, welche mit 60 mg des Modellwirkstoffs Coffein beladen wurden, im REM bezüglich des kristallinen Wirkstoffverhaltens untersucht. Dabei wurde insbesondere die Änderung des kristallinen Wirkstoffverhaltens durch den Einfluss der verschiedenen Papiergrundlagen mikroskopisch analysiert. Abschließend erfolgte durch die Herstellung von Wirkstoffbeladungsreihen mit den unterschiedlichen Papiergrundlagen eine Untersuchung der Kristallinität von Coffein. Daher wurde mittels Röntgen-Pulverdiffraktometrie ermittelt, welche Papiersorte den Wirkstoff einerseits möglichst effektiv in amorpher Form stabilisiert und andererseits auch einen möglichst hohen, amorphen Anteil in der Papiergrundlage sicherstellt.

### 4.3.1 BET-Untersuchungen

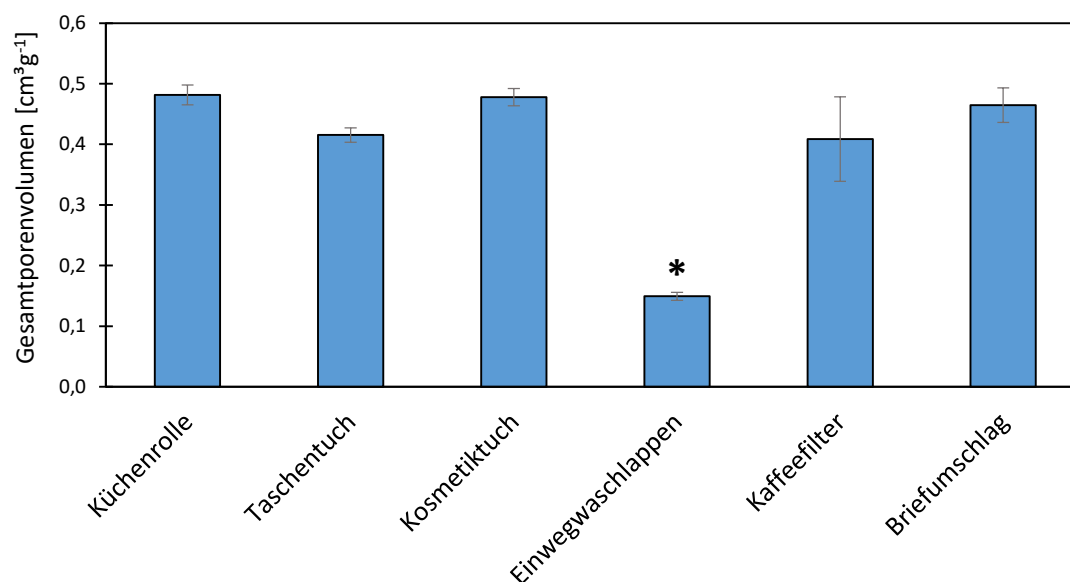
Die Ergebnisse der BET-spezifischen Oberflächen der unterschiedlichen Papiersorten sind in der **Abbildung 29** gezeigt.



**Abbildung 29:** Bestimmung der BET-spezifischen Oberfläche verschiedener Papiersorten.

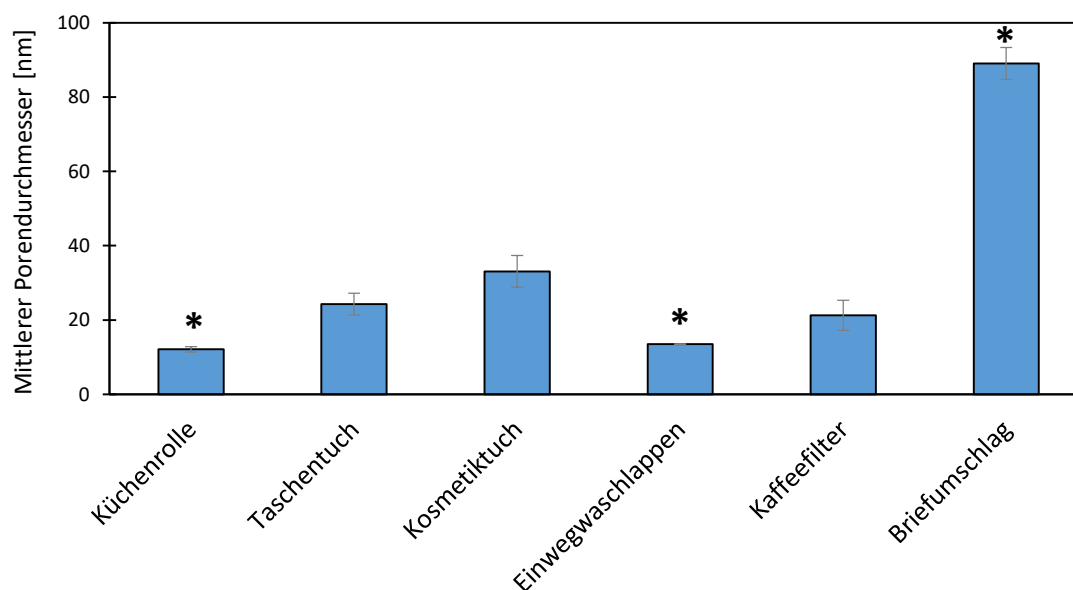
Nach Dreifachbestimmung der Papiergrundlagen wurde deutlich, dass die Papiergrundlage Küchenrolle mit  $3,2 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  und die Papiergrundlage Einwegwaschlappen mit  $3,3 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  signifikant höhere BET-spezifische Oberflächen besaßen, als vergleichsweise die Papiergrundlagen Taschentuch, Kosmetiktuch, Kaffeefilter und Briefumschlag, die jeweils eine BET-spezifische Oberfläche von ungefähr  $1,5 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  aufwiesen (p-Wert:  $< 0,000$ ;  $\alpha$ : 0,05; Games-Howell-Test).

Die Bestimmung des Gesamtporenvolumens ist in **Abbildung 30** dargestellt. Dabei zeigte sich, dass die Papiergrundlage Einwegwaschlappen mit  $0,15 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  ein signifikant niedrigeres Gesamtporenvolumen aufwies während die anderen verwendeten Papiermaterialien ein Gesamtporenvolumen zwischen  $0,4$  und  $0,5 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  zeigten (p-Wert:  $< 0,000$ ;  $\alpha$ : 0,05; Tukey-Test).



**Abbildung 30:** Bestimmung des Gesamtporenvolumens verschiedener Papiersorten.

Bei der Bestimmung des mittleren Porendurchmessers (**Abbildung 31**) war der Durchmesser der Papiergrundlage Briefumschlag mit 89 nm signifikant größer im Vergleich zu anderen getesteten Papiersorten (p-Wert: < 0,000;  $\alpha$ : 0,05; Games-Howell-Test). Im Gegensatz dazu lieferten die Papiergrundlagen Küchenrolle und Einwegwaschlappen mit jeweils 12 und 13,5 nm, gegenüber den Papiergrundlagen Taschentuch, Kosmetiktuch, Kaffeefilter und Briefumschlag, einen signifikant kleineren Porendurchmesser (p-Wert: < 0,000;  $\alpha$ : 0,05; Games-Howell-Test).



**Abbildung 31:** Bestimmung des mittleren Porendurchmessers verschiedener Papiersorten.

Daraus lässt sich schließen, dass die Poren der Papiergrundlage Einwegwaschlappen sowohl im Volumen als auch im Durchmesser sehr klein waren, woraus eine hohe BET-spezifische Oberfläche resultierte. Im Gegensatz dazu besaß die Papiergrundlage Küchenrolle einen geringen Porendurchmesser, der jedoch ein deutlich höheres Gesamtporenvolumen im Vergleich zur Papiergrundlage Einwegwaschlappen aufwies, woraus wiederum eine hohe BET-spezifische Oberfläche resultierte. Dagegen wiesen die anderen getesteten Papiergrundlagen größere Poren mit einem großen Gesamtporenvolumen auf, wodurch deren BET-spezifischen Oberflächen niedriger waren.

Mögliche Gründe für die Unterschiede zwischen den Papiergrundlagen sind vielfältig und können aus diesen Datenreihen nicht final geklärt werden, da es sich bei Papier um ein meso- und makroporöses Material mit einer breiten Porengrößenverteilung handelt. Dennoch lässt sich feststellen, dass nach Untersuchung der Papiergrundlagen Küchenrolle und Einwegwaschlappen die BET-spezifische Oberfläche deutlich erhöht war.

Dies lässt den Schluss zu, dass es nach Beladung der Papierträger mit z.B. der Coffein-Lösung auf Papier (Kapitel 4.1.2), gefolgt vom Eindringen in die Celluloseporen und anschließender Trocknung zu einer höheren Wechselwirkung zwischen Papierträger und Wirkstoff kam. Dabei gelangte wahrscheinlich einerseits mehr Wirkstoff in die Poren des Papierträgers und andererseits traten mehr sekundäre Bindungskräfte zwischen Papier und Wirkstoff auf. Dieses Phänomen lässt sich auch auf die Flüssigkeitsaufnahmekapazität der Papiersorten und die Kapillarität von Papier übertragen (Lemke, 2017). Es wurde bewiesen, dass sowohl die Papiergrundlage Küchenrolle, als auch die Papiergrundlage Einwegwaschlappen eine hohe Flüssigkeitsaufnahmekapazität besitzen, wodurch während der Herstellung der smartFilms® ein hohes Volumen an Wirkstofflösung bei einmaliger Beladung aufgetragen werden kann. Bedingt durch den hydrophilen Charakter von Cellulose, als auch durch die hohe Porosität und Kapillarität der Papiersorten, wurde eine hohe Menge an Flüssigkeit und somit Wirkstoff von dem Papier aufgenommen. Nach der Trocknung wurde der Wirkstoff tief in die Poren der jeweiligen Papiergrundlage adsorbiert. Da mithilfe der BET-Untersuchung als Sorptionsmethode nur ein Porenmessbereich von 1 nm bis ungefähr 200 nm abgedeckt werden kann, sollten hierbei weitere Untersuchungen beispielsweise mithilfe der Quecksilberporosimetrie durchgeführt werden. Diese Methode eignet sich vor allem dafür Makroporen bis zu einer Größe von ungefähr 500 µm zu charakterisieren (Markl *et al.*, 2018); denn es konnte bereits eine inhomogene Porenverteilung in den Papiergrundlagen aufzeigen werden (Lemke, 2017).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Papiergrundlage Einwegwaschlappen aufgrund der erhöhten BET-spezifischen Oberfläche bei gleichzeitig geringem mittleren Porendurchmesser und Gesamtporenvolumen als die geeignetste Papiergrundlage erschien.

#### 4.3.2 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung von Papiergrundlagen und Coffein-smartFilms®

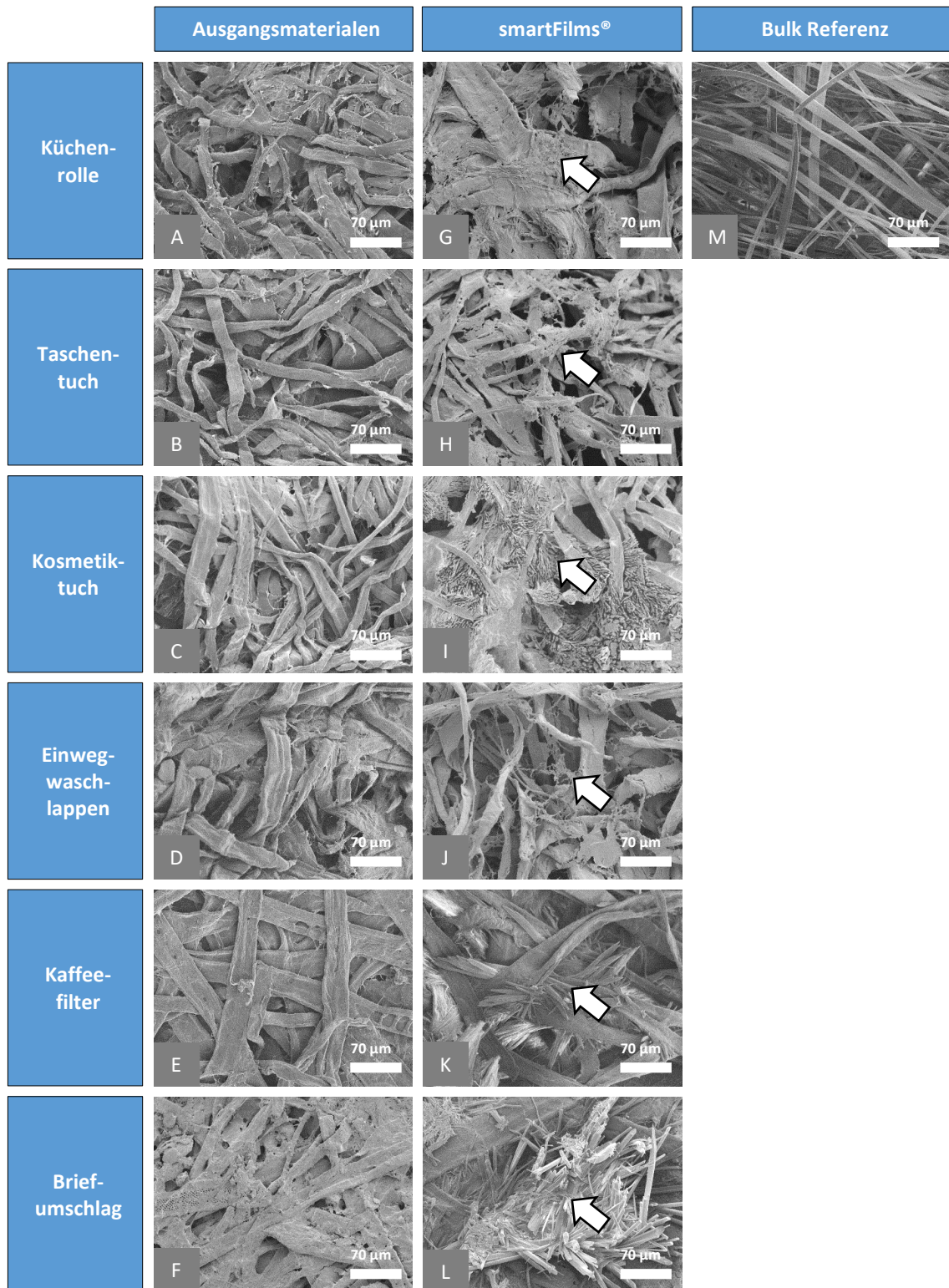
Ziel der REM-Untersuchungen war es herauszufinden, welchen Einfluss die Papiergrundlagen auf das Kristallisationsverhalten des Wirkstoffs Coffein haben. Daher wurden REM-Aufnahmen der 60 mg Coffein beladenen smartFilms® der verschiedenen Papiergrundlagen angefertigt und diese mikroskopisch untersucht. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 32** mit der 300-fachen Vergrößerung dargestellt.

Es zeigte sich, dass sich das Verhalten der Kristallisation von Coffein durch die Beladung der verschiedenen Papiersorten deutlich voneinander unterschied. So zeigte das Verhalten von Coffein bei der Papiergrundlage Küchenrolle (**Abbildung 32 G**), dass scheinbar ein gewisser Teil auf der Oberfläche des Papierträgers auskristallisierte, aber auch ein anderer Teil des Coffeins eine deutlich spinnennetzartige Verbindung um die Cellulosepore schloss (in **Abbildung 32**, durch Pfeile gekennzeichnet). Dieses nicht kristalline Verhalten im Vergleich zum Coffein-Bulkmaterial (**Abbildung 32 M**) lässt auf eine – zumindest teilweise – Amorphizität des Coffeins in dem Celluloseträger schließen. Die amorphen Strukturen von Coffein wurden auch in den Papiersorten Taschentuch und Einwegwaschlappen beobachtet (**Abbildung 32 H, J**). Im Vergleich dazu wiesen die Papiergrundlagen Kosmetiktuch, Kaffeefilter und Briefumschlag eine deutliche Kristallisation innerhalb und außerhalb der Celluloseporen auf (**Abbildung 32 I, K, L**). Durch chemische Zusätze wie z.B. Leimstoffe, die für die Herstellung von Briefumschlägen eingesetzt werden, um das Papier weniger hygroskopisch und somit besser beschreibbar zu machen, wird eine Hydrophobierung der Fasern erreicht (Wächter, 2019). Dieses Phänomen lässt sich bereits während der Herstellung der smartFilms® aus der Papiergrundlage Briefumschlag beobachten. Durch die Hydrophobierung der Oberfläche und die damit verbundene starke Erniedrigung der Kapillarität, wurde die Coffein-Lösung nicht gleichmäßig über das Papiermaterial verteilt, sondern verblieb punktuell auf dem Papier zurück, wo es wiederum makroskopisch sichtbar auskristallisierte. Allerdings lässt sich diese Vermutung nicht auf die Papiergrundlagen Kaffeefilter oder Kosmetiktuch übertragen, da in diesen Grundlagen keine zusätzlichen

Leimstoffe vorhanden sind und auch die Kapillarität dieser Grundlagen gut ist. Vermutlich wurde bei der Untersuchung der smartFilms® aus Kaffeefilter und Kosmetiktuch zufällig ein Bereich ausgewählt, auf dem der Wirkstoff kristallin vorlag. Es ist generell davon auszugehen, dass bei dieser hohen Beladung (60 mg Coffein pro smartFilm®) auch ein hoher Anteil als kristallines Coffein wieder am äußeren Rand des Papiers ausfällt. Das Auskristallisationsverhalten bei hoher Beladung mit einem Wirkstoff wurde bereits erkannt und eine vergrößerte randständige Schichtdicke festgestellt (Lemke, 2017). Makroskopisch wurde ein kristallines Verhalten von Coffein durch eine Verringerung der Elastizität von Papier, aber auch durch eine teilweise weißliche Auskristallisation an den Rändern der Papiergrundlage, beobachtet. Dies war vor allem auf dem braunen Kaffeefilter deutlich zu beobachten (vgl. Kapitel 4.1, **Abbildung 10 C**). Wie das makroskopische Kristallisationsverhalten bei den Papierträgern Küchenrolle, Taschentuch, Kosmetiktuch und Einwegwaschlappen war, lässt sich anhand der smartFilms® nicht beurteilen, da es sich um weiße Grundlagen handelt und Coffein weiß auskristallisiert.

Zusammengefasst wurden bei Beladung der verschiedenen Papiersorten mit dem Modellwirkstoff Coffein unterschiedliche Kristallisationsverhalten beobachtet. Es war zu erkennen, dass vor allem die Papiergrundlagen Taschentuch und Einwegwaschlappen ein nicht-kristallines Verhalten von Coffein durch eine spinnennetzartige Verbindung innerhalb der Cellulosepore aufweisen. Diese Verbindungen lassen auf eine amorphe Stabilisierung des Wirkstoffs rückschließen (Lemke *et al.*, 2017).

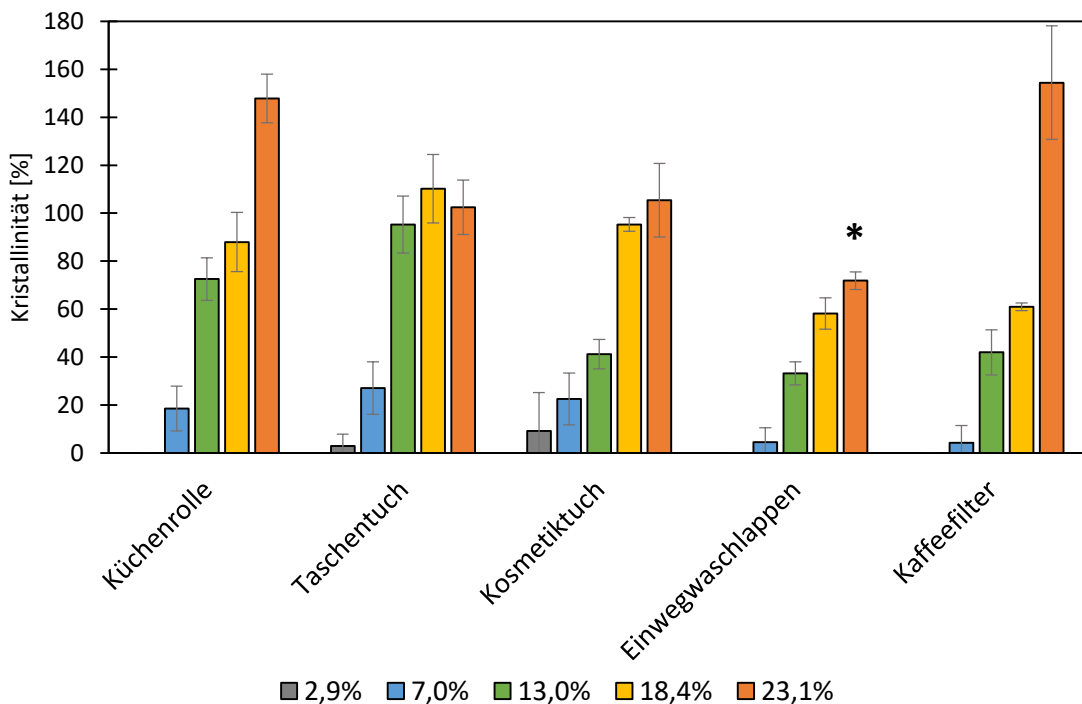




**Abbildung 32:** REM-Aufnahmen von nicht-beladenen (A-F) und Coffein beladenen smartFilms® (G-L), sowie kristallines Coffein (M) unter 300-facher Vergrößerung.

### 4.3.3 Kristallinitätsbestimmung von Coffein auf smartFilms®

Durch die REM-Aufnahmen wurde gezeigt, dass die unterschiedlichen Papiersorten den Wirkstoff Coffein teils in kristalliner, teils in amorpher Form in den Celluloseporen konservieren. Um nun herauszufinden, welche Papiergrundlage den Wirkstoff am effektivsten in amorpher Form stabilisiert, wurden Wirkstoff-Beladungsreihen der verschiedenen Papiermaterialien mit unterschiedlichen absoluten Beladungskonzentrationen von 6, 15, 30, 45 und 60 mg Coffein/smartFilm® (Wirkstoffbeladungsreihen von smartFilms®, Kapitel 3.2.10.2) angefertigt und mittels Röntgen-Pulverdiffraktometer auf ihre Kristallinität überprüft. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 33** dargestellt.



**Abbildung 33:** Ergebnisse der Röntgen-Pulverdiffraktometer-Untersuchung zur Bestimmung der Kristallinität von Coffein-smartFilms®.

Es zeigte sich, dass drei (Küchenrolle, Einwegwaschlappen und Kaffeefilter) der fünf Papiersorten bei einer relativen Beladungskonzentration von 2,9 % keine Kristallinität aufwiesen und somit den Wirkstoff vermutlich vollständig im amorphen Zustand stabilisierten. Für die Papiersorte Briefumschlag wurde keine Kristallinität bestimmt, da aufgrund der geringen Kapillarität der Wirkstoff nur punktuell auskristallisierte, wodurch eine genaue Kristallinitätsbestimmung nicht möglich war. Die Papiergrundlagen Taschentuch und Kosmetiktuch wiesen bei einer Beladungskonzentration von 2,9 % eine Kristallinität des Wirkstoffes von 3 % bzw. 9 % auf. Die

Ergebnisse zeigen weiterhin, dass selbst bei niedrigen absoluten Beladungsmengen von 6 mg Coffein/smartFilm® das Röntgen-Pulverdiffraktometer den Wirkstoff quantitativ vermessen kann, wodurch die Detektionsgrenze des Instruments als sehr niedrig ( $< 6$  mg Coffein) anzusehen war.

Mit steigender relativer Beladungskonzentration wurde auch die Kristallinität höher, bei 7 % relativer Beladungskonzentration an Coffein wurde ein Anstieg der Kristallinität auf 19 % für Küchenrolle, auf 27 % für Taschentuch, auf 23 % für Kosmetiktuch, auf 4 % für Einwegwaschlappen und auf 4 % für Kaffeefilter festgestellt. Bei einer relativen Beladungskonzentration von 23,1 % stieg die Kristallinität bei fast allen Papiergrundlagen auf ungefähr 100 % an. Für die Papiergrundlagen Küchenrolle und Kaffeefilter lag bei dieser Beladungskonzentration die Kristallinität jedoch bei 148 % und 154 %. Begründen lässt sich dieses Phänomen wahrscheinlich mithilfe der vollständigen Wirkstoffsättigung von Celluloseporen, sowie durch die abnehmende Kapillarität der Papiergrundlagen. Nachdem die Poren von Küchenrolle und Kaffeefilter bei einer relativen Beladungskonzentration von 23,1 % komplett mit Wirkstoff gesättigt waren, trat eine starke lokale Kristallisation von Coffein auf der Oberfläche der Papiergrundlagen auf. Diese insbesondere randständigen Bereiche, an denen Coffein weiß auskristallisierte, enthielten aufgrund der Verteilung des Wirkstoffs innerhalb des Trägers vermutlich lokal mehr Wirkstoff. Dies wurde auch durch eine Zunahme der Schichtdicke bereits nachgewiesen (Lemke, 2017). Durch die Akkumulation von Coffein, als auch durch die vollständige Sättigung der Celluloseporen mit Wirkstoff, sank vermutlich die Kapillarität der Papiergrundlage. Der Wirkstoff wurde nicht mehr gleichmäßig innerhalb der Papiergrundlage transportiert, sondern kristallisierte an verschiedenen Stellen auf den smartFilms® unterschiedlich stark aus. Dies führte wiederum dazu, dass Bereiche auf dem Papierträger entstanden, die prozentual bzw. mengenmäßig mehr Wirkstoff enthielten (randständig) als andere Bereiche (zentral), wodurch sich vermutlich erhöhte Kristallinitätswerte für Küchenrolle und Kaffeefilter ergaben.

Die Papiergrundlage Einwegwaschlappen wies bei allen relativen Beladungskonzentrationen die niedrigste Kristallinität auf. Der Unterschied wird vor allem bei der höchsten absoluten Beladungskonzentration von 60 mg deutlich. Hier besitzt der Einwegwaschlappen eine signifikant niedrigere Kristallinität von 72 %, als alle anderen getesteten Papiergrundlagen, wodurch die Grundlage auch bestens geeignet ist höhere Wirkstoffkonzentrationen amorph zu stabilisieren (p-Wert:  $< 0,000$ ;  $\alpha$ : 0,05; Tukey-Test).

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus der BET-Untersuchung, der REM-Abbildungen und der Kristallinitätsbestimmung mittels Röntgen-Pulverdiffraktometer werden die Ergebnisse der verschiedenen Papiersorten wie folgt interpretiert:

Die Papiergrundlage Küchenrolle lieferte innerhalb der BET-Untersuchungen einen kleinen, aber im Vergleich gesehenen, mittleren Porendurchmesser von 12 nm, ein Gesamtporenvolumen von  $0,5 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  und eine BET-spezifischen Oberfläche von  $3,2 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ . Diese Zusammenstellung deutet wahrscheinlich auf eine Papiergrundlage mit relativ kleinen, aber länglich geformten Poren hin, da der Porendurchmesser bei einem hohen Gesamtporenvolumen relativ klein ist, verglichen zu den anderen Papiersorten. Dieser geringe mittlere Porendurchmesser bei gleichzeitig vergrößerter BET-spezifischer Oberfläche und vergrößertem Gesamtporenvolumen, sorgt für ein erhöhtes Hohlraumvolumen und erhöhte Porosität der Papiergrundlage, da die Porosität das Verhältnis von Hohlraumvolumen gegenüber dem Gesamtvolumen darstellt (Bauer *et al.*, 2017). Diese Poren konnten den Wirkstoff Coffein bei niedriger absoluter Beladungskonzentration (6 mg) gut amorph stabilisieren, jedoch führt eine hohe Beladung (60 mg) bei der Untersuchung mittels Röntgen-Pulverdiffraktometer zu einer hohen Kristallinität. Grund hierfür könnte die Überladung der Poren sein, wodurch der Wirkstoff außerhalb der Celluloseporen oberflächlich auskristallisiert (vgl. **Abbildung 32 A, G**). Da die Papiergrundlage aufgrund ihrer Kapillarität und hohen Porosität ursprünglich für das Aufnehmen von Flüssigkeiten im Haushalt gedacht ist, lässt sich diese Gebrauchsnutzung auf für die Herstellung von smartFilms® anwenden (dm-drogerie markt GmbH + Co. KG, 2019). Der Wirkstoff wird durch die hohe Porosität gut innerhalb der Papiergrundlage verteilt, sodass dieser relativ homogen innerhalb des smartFilms® vorliegt. Mit zunehmender Wirkstoffbeladungsmenge wird jedoch die Papiergrundlage sehr fest, wodurch wahrscheinlich die Porosität abnimmt und die Verteilung des Wirkstoffs nicht mehr gleichmäßig innerhalb des Cellulosematerials stattfindet. Dadurch steigt bei einer höheren Beladungsmenge (ab 30 mg) die Kristallinität sprunghaft an. Diese Papiergrundlage ist somit dafür geeignet, Wirkstoffe mit einer relativ niedrigen Beladungsmenge gut amorph zu stabilisieren.

Bei der BET-Untersuchung der Papiergrundlage Taschentuch wurde ein, im Vergleich zu den anderen Papiersorten, mittlerer Porendurchmesser von 24 nm, ein Gesamtporenvolumen von  $0,4 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  und eine BET-spezifische Oberfläche von  $1,4 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  festgestellt. Im Vergleich zur Küchenrolle trat weder eine höhere BET-spezifische Oberfläche, noch ein größeres Gesamtporenvolumen auf. Dadurch ist die Porosität dieser Grundlage wahrscheinlich als geringer anzusehen. Es zeigte sich, dass bereits ab einer geringen absoluten Beladungsmenge

von 6 mg Coffein eine Kristallinität im Röntgen-Pulverdiffraktometer beobachtet wurde. Obwohl die REM-Ergebnisse (**Abbildung 32 B, H**) von Taschentuch wahrscheinlich auf ein amorphes Verhalten hindeuten, so war die Kristallinität bei einer absoluten Beladungskonzentration von 60 mg bei circa 100 %. Vermutlich wurde innerhalb der REM-Untersuchung genau ein Bereich ausgewählt, bei dem der Wirkstoff im amorphen Zustand vorlag, obwohl die Kristallinitätsuntersuchungen ein anderes, kristallineres Verhalten belegten. Bei dieser Papiergrundlage lag somit, bedingt wahrscheinlich durch die niedrigere Porosität, eine schlechte amorphe Stabilisierung des Coffeins innerhalb der Celluloseporen vor, weshalb die Papiergrundlage für weitere Versuche vermutlich weniger geeignet ist.

Die Ergebnisse der Papiergrundlage Kosmetiktuch unterschieden sich zu denen des Taschentuchs nur geringfügig. So wurde bei dieser Papiergrundlage ein im Vergleich zu den anderen Papiersorten, mittlerer Porendurchmesser von 33,1 nm, ein Gesamtporenvolumen von  $0,5 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  und eine BET-spezifische Oberfläche von  $1,2 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  bestimmt. Die Papiergrundlage besitzt daher relativ große Poren, worin das Coffein nur schlecht amorph stabilisiert wurde. Dabei erkennt man insbesondere ab einer absoluten Beladungskonzentration von 60 mg Coffein, dass auf der Oberfläche des Cellulosematerials kleine Kristalle entstanden sind (**Abbildung 32 C, I**), die im Röntgen-Pulverdiffraktometer zu einer Kristallinität von ungefähr 100 % führten. Große Celluloseporen, d.h. Poren mit einem hohen Gesamtporenvolumen, großen mittlerer Porendurchmesser und einer geringeren BET-spezifische Oberfläche, scheinen somit weniger geeignet für eine amorphe Stabilisierung von Wirkstoffen zu sein, weshalb Kosmetiktuch als Papiergrundlage für eine effektive Stabilisierung von schwerlöslichen Wirkstoffen eher ausscheidet.

Die Papiergrundlage Einwegwaschlappen lieferte einen, im Vergleich zu den anderen Papiersorten, kleinen mittleren Porendurchmesser von 14 nm, ein niedriges Gesamtporenvolumen von  $0,2 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  und eine erhöhten BET-spezifischen Oberfläche von  $3,3 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ . Die Kombination aus kleinen Poren mit der daraus resultierenden erhöhten BET-spezifischen Oberfläche sorgen für ein großes Hohlraumvolumen innerhalb dieser Papiergrundlage, wodurch sich eine hohe Porosität ergibt (Bauer *et al.*, 2017). Durch die hohe Porosität kann sich vermutlich der Wirkstoff innerhalb dieses Celluloseträgers besser verteilen und amorph in den kleinen Poren stabilisieren. Dies belegt sowohl die nahezu vollständige Amorphizität bei einer niedrigen absoluten Coffein Wirkstoffbeladung von 6 mg/smartFilm®, als auch die im Vergleich zu den anderen Papiersorten geringere Kristallinität (circa 72 %) bei einer

hohen, absoluten Wirkstoffbeladung von 60 mg/smartFilm®. REM-Abbildungen bestätigten diese Vermutung, indem sie die Amorphizität innerhalb der Cellulosepore durch ein spinnennetzartige Verhalten des Coffeins bestätigen (**Abbildung 32 D, J**). Daher waren eine kleine Porengröße und die damit verbundene hohe Porosität für eine amorphe Stabilisierung von Wirkstoffen, sowohl bei einer niedrigen, als auch bei einer hohen Konzentration des Wirkstoffs, gut geeignet.

Die BET-Untersuchung des Kaffeefilters lieferte einen, verglichen mit den anderen Papiersorten, mittleren Porendurchmesser von 21 nm, ein durchschnittliches Gesamtporenvolumen von  $0,4 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ , sowie eine BET-spezifische Oberfläche von  $1,6 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ . Zwar kann die Papiergrundlage trotz ihrer durchschnittlichen Poreneigenschaften den Wirkstoff zunächst bis zu einer relativen Beladungskonzentration von knapp 18,4 %, ähnlich zu Einwegwaschlappen, effektiv amorph stabilisieren, jedoch ab einer relativen Beladungskonzentration von 23,1 % trat eine sprunghafte Erhöhung der Kristallinität auf 154 % auf, was bereits in diesem Kapitel diskutiert wurde. Diese starke Auskristallisation des Wirkstoffs wurde mittels REM-Untersuchungen bestätigt und beweist, dass ab einer stark erhöhten absoluten Beladungskonzentration von 60 mg der Wirkstoff nicht mehr effektiv amorph stabilisiert werden kann, sondern deutlich teils außerhalb, aber auch innerhalb der Celluloseporen, auskristallisierte (**Abbildung 32 E, K**). Obwohl Kaffeefilter nur durchschnittliche Messergebnisse innerhalb der BET-Untersuchung erzielte, so wiesen die Ergebnisse innerhalb der REM-Untersuchungen und der Röntgen-Pulverdiffraktometrie auf eine effektive amorphe Stabilisierung, vor allem im niedrigen Wirkstoffkonzentrationsbereich (bei Coffein bis zu einer relativen Beladungskonzentration von 18,4 %), hin.

Die Papiergrundlage Briefumschlag lieferte innerhalb der BET-Untersuchung einen im Vergleich zu den anderen Papiersorten, großen Porendurchmesser mit einem mittleren Gesamtporenvolumen und einer mittleren BET-spezifischen Oberfläche. Die Ergebnisse sind wahrscheinlich aufgrund der starken Kompression während der Herstellung dieses Papierträgers erklärbar. Zunächst besitzen der Papierträger aufgrund des Herstellungsprozesses wahrscheinlich relativ große Poren. Durch das herstellungsbedingte Auswalzen des Papiers werden die Poren so stark zusammengedrückt, dass das Gesamtporenvolumen stark abnimmt, die Poren jedoch wahrscheinlich intakt bleiben und nicht zerstört werden. Der Porendurchmesser verändert sich somit vermutlich nur gering. Der Papierträger wird anschließend weiter so zusammengepresst, dass eine relativ dichte Cellulosenetzwerk entsteht,

welches zusätzlich oft noch mit Leimstoffen versetzt wird, um eine relativ hydrophobe Oberfläche zu generieren (Wächter, 2019). Dieses dichte und relativ hydrophobe Cellulosenetzwerk sorgt dafür, dass einerseits die Porosität stark abnimmt, da auch das Hohlraumvolumen innerhalb des Trägers sinkt. Andererseits sinkt dadurch wahrscheinlich auch die Kapillarität, was bereits während der Wirkstoffbeladung zu beobachten war. Beim Beladen der Wirkstofflösung auf den Briefumschlag verbleibt nämlich die Wirkstofflösung auf der Oberfläche und wird nicht, wie bei den anderen Papiersorten aufgrund der Porosität, im Porennetzwerk verteilt. Dies führte wiederum dazu, dass eine starke, lokale und oberflächliche Auskristallisation auftrat, welche mittels REM-Untersuchungen beobachtet wurde (**Abbildung 32 F, L**). Diese Auskristallisation, auch bereits bei geringen Wirkstoffmengen, führte dazu, dass eine Untersuchung mittels Röntgen-Pulverdiffraktometer nicht möglich war. Die Kombination aus den verschiedenen Poreneigenschaften verbunden mit dem relativ dichten Porennetzwerk und der Hydrophobierung mittels Leimstoffen sorgte dafür, dass die Papiergrundlage als Trägermaterial für Wirkstoffe nicht geeignet war.

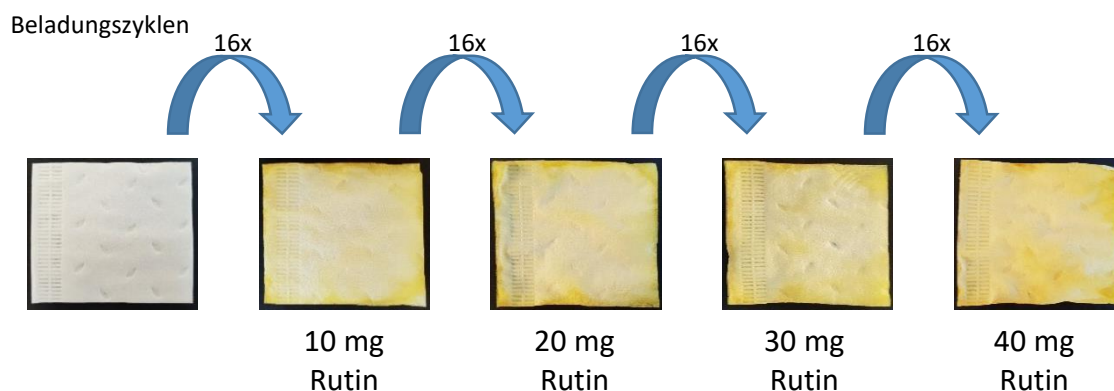
Aus diesen Datenreihen der Papierträger lässt sich zusammenfassen, dass die Porosität als Phänomen einer effektiven Verteilung des Wirkstoffs innerhalb der Papiergrundlage abhängig ist von einer ausreichenden BET-spezifischen Oberfläche, sowie vor allem von einem relativ kleineren, mittleren Porendurchmesser. Aufgrund des geringen Porendurchmessers und des geringen Gesamtporenvolumens waren daher prozentual mehr kleine Poren innerhalb der Papiergrundlage vorhanden, wodurch das Hohlraumvolumen gegenüber dem Gesamtvolumen stark zunimmt. Der Wirkstoff kann hierbei effektiv in die Poren eindringen und vermutlich über Wasserstoffbrückenbindungen stärker Wechselwirkungen zu den hydrophilen Cellulosebestandteilen aufbauen, mit dem Resultat einer amorphen Stabilisierung. Dies lässt den Schluss zu, dass höchstwahrscheinlich Papiergrundlagen mit einer hohen Porosität auch zu einer effektiveren, amorphen Stabilisierung des Wirkstoffes in den Celluloseporen führten. Basierend darauf war der Einwegwaschlappen von allen in dieser Studie untersuchten Papiersorten als am besten geeignet anzusehen.

## 4.4 *Proof of concept*: Herstellung von Rutin beladenen smartFilms® und Tabletten

In Kapitel 4.1 wurde die Herstellung von verschiedenen smartFilms® aus unterschiedlichen Papiersorten mit dem Modellwirkstoff Coffein aufgezeigt. Bei der anschließenden Verpressung zu Tabletten aus Papier erfüllten alle Tabletten die Anforderungen für Tablettencharakterisierungen des Pharm. Eur. Zusätzlich wurde in Kapitel 4.3 belegt, dass der Einwegwaschlappen eine geeignete Papiergrundlagen war, um einen Wirkstoff erfolgreich und mit einer hohen Beladung im amorphen Zustand zu stabilisieren.

Aus diesem Grund wurde nachfolgend eine *proof of concept*-Studie durchgeführt, indem wirkstoffbeladene smartFilms® bzw. Tabletten aus smartFilms® mit der Papiergrundlage Einwegwaschlappen hergestellt wurden. Innerhalb dieser Studie sollte gezeigt werden, ob es möglich ist, mithilfe von Tabletten aus smartFilms® die Wirkstofflöslichkeit von BCS-Klasse II-Wirkstoffen zu erhöhen. Als Modellwirkstoff wurde hierfür Rutin verwendet. Zum *proof of concept* wurden Kristallinitätsuntersuchungen mittels Röntgen-Pulverdiffraktometrie und DSC-Untersuchungen durchgeführt. Zusätzlich wurden die hergestellten smartFilm®-Tabletten hinsichtlich ihrer pharmazeutischen Qualität hin überprüft und in-vitro Wirkstofffreisetzungen durchgeführt.

Dazu wurden smartFilms® in verschiedenen Beladungszyklen mit der Wirkstofflösung Rutin/Methanol beladen. Anhand der Intensivierung der gelblichen Färbung lässt sich auch optisch die steigende Beladung mit Rutin nachvollziehen (**Abbildung 34**).



**Abbildung 34:** Beladungsschema von Rutin-smartFilms® für die Papiergrundlage Einwegwaschlappen.

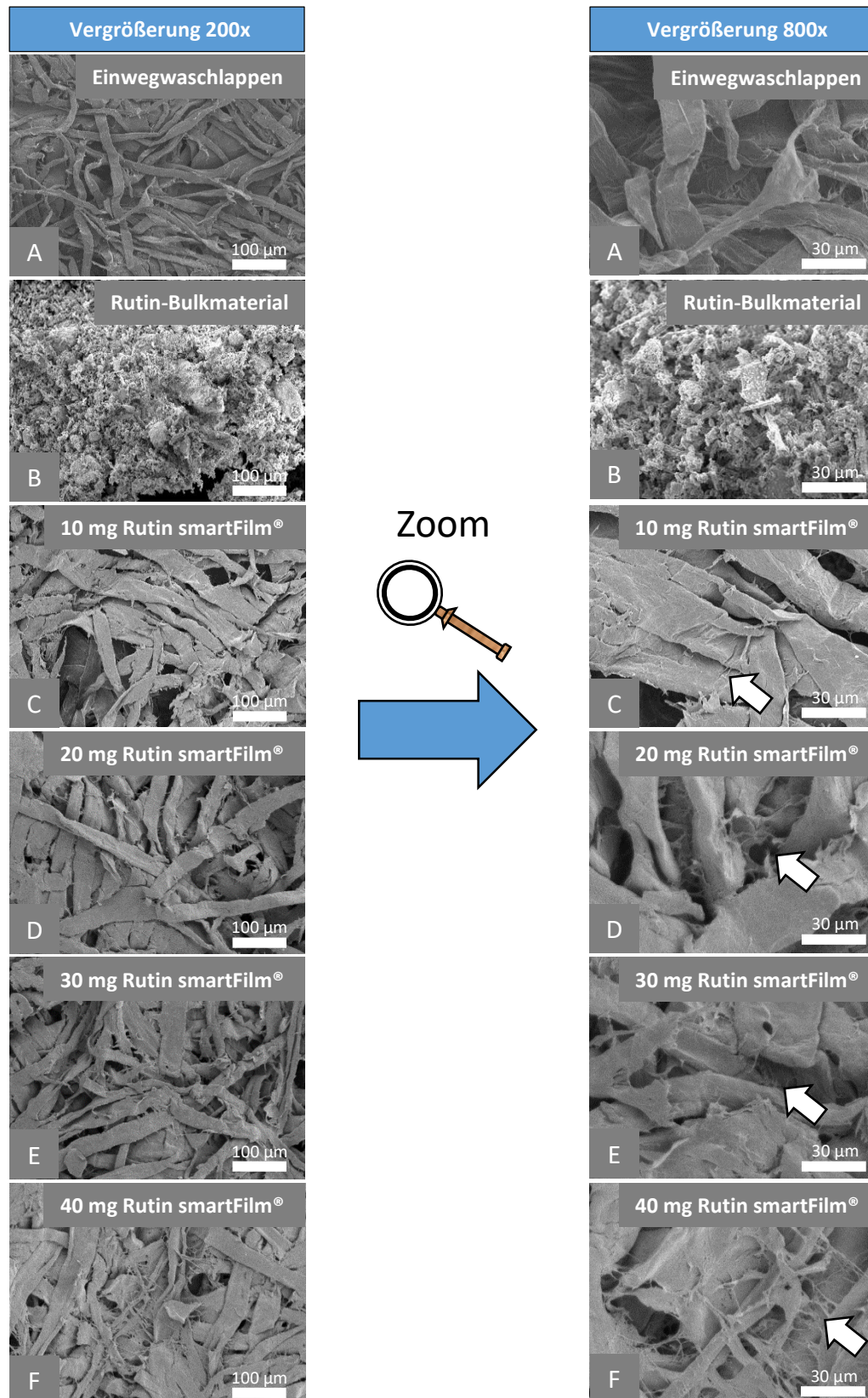


Es wurden smartFilms® mit einer absoluten Beladungskonzentration von 10, 20, 30 und 40 mg Rutin/smartFilm® hergestellt. Anschließend folgten REM-Untersuchungen und Kristallinitätsbestimmung mittels Röntgen-Pulverdiffraktometrie, um herauszufinden, bis zu welcher Konzentration Rutin amorph im Einwegwaschlappen, sowie in der Tablette stabilisiert wurde.

#### 4.4.1 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung von Rutin-smartFilms®

Die Untersuchung mittels REM zeigte Veränderungen der ursprünglichen kristallinen Struktur des Rutins nach den unterschiedlichen Beladungszyklen auf. In **Abbildung 35** werden REM-Aufnahmen von Rutin beladenen smartFilms® jeweils in 200-facher und 800-facher Vergrößerung dargestellt.

Die porösen Strukturen des Einwegwaschlappens waren auch nach insgesamt 62-facher Beladung mit der Rutin/Methanollösung – entspricht einer absoluten Beladungskonzentration von 40 mg/smartFilm® – erhalten (**Abbildung 35 C-F links**). Die Beladung mit anschließender Zwischentrocknung hatte zur Folge, dass Rutin tief in die Celluloseporen des Einwegwaschlappens eindrang und erfolgreich im amorphen Zustand stabilisiert wurde (**Abbildung 35 C-F rechts**, durch Pfeile gekennzeichnet). Jeder hergestellte smartFilm® mit der absoluten Beladungskonzentration von 10 – 40 mg erzielte eine – zumindest größtenteils – amorphe Stabilisierung. Der Vergleich mit einem nicht wirkstoffbeladenen Einwegwaschlappen (**Abbildung 35 A**) bewies, dass die spinnennetzartigen Fasern innerhalb der Celluloseporen wahrscheinlich vom Wirkstoff Rutin stammen, wodurch der amorphe Zustand vermutlich belegt wurde (**Abbildung 35 F**). Das amorphe Verhalten wurde bereits in verschiedenen Papiergrundlagen in Kapitel 4.3.2 mit dem Modellwirkstoff Coffein beobachtet. Im Gegensatz dazu würde ein kristallines Verhalten des Rutins innerhalb der Cellulosepore dem Verhalten von Rutin-Bulkmaterial wie auf **Abbildung 35 B** entsprechen. Zur Überprüfung der mikroskopischen Ergebnisse wurden daher weiterführend Kristallinitätsbestimmungen der verschiedenen Beladungskonzentrationen mittels Röntgen-Pulverdiffraktometrie durchgeführt.

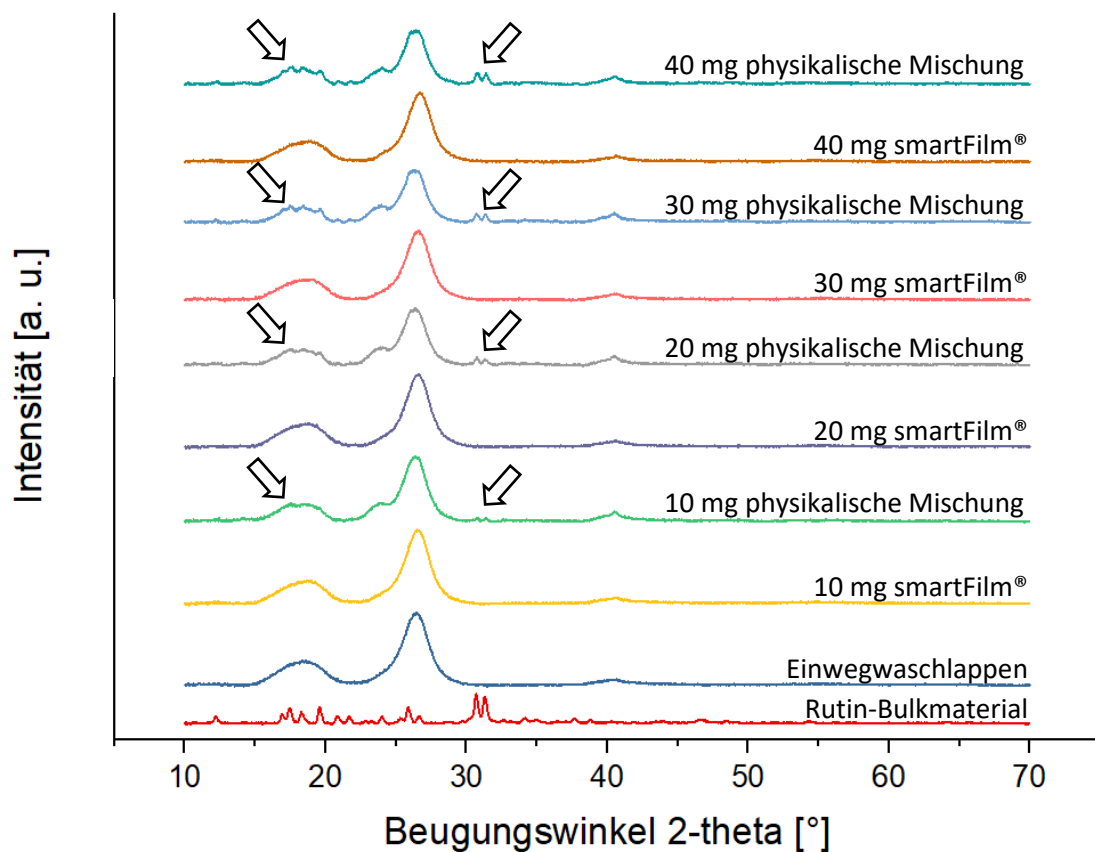


**Abbildung 35:** REM-Aufnahmen des nicht-beladenen Einwegwaschlappens (A), sowie des Rutin-Bulkmaterials (B) und der Vergleich zu Rutin-smartFilms® (10 – 40 mg) (C – F).

#### 4.4.2 Kristallinitätsbestimmung von Rutin-smartFilms®

Aufgrund der Beobachtungen im REM wurden Kristallinitätsuntersuchungen der Rutin-smartFilms® mithilfe der Röntgen-Pulverdiffraktometrie durchgeführt, um den amorphen Zustand des Wirkstoffs innerhalb der Cellulosepore zu belegen.

Die Ergebnisse der Röntgen-Pulverdiffraktometrie sind in **Abbildung 36** mit ihrer jeweiligen physikalischen Mischung, sowie einem nicht-beladenen Einwegwaschlappen und dem Rutin-Bulkmaterial zusammengefasst.

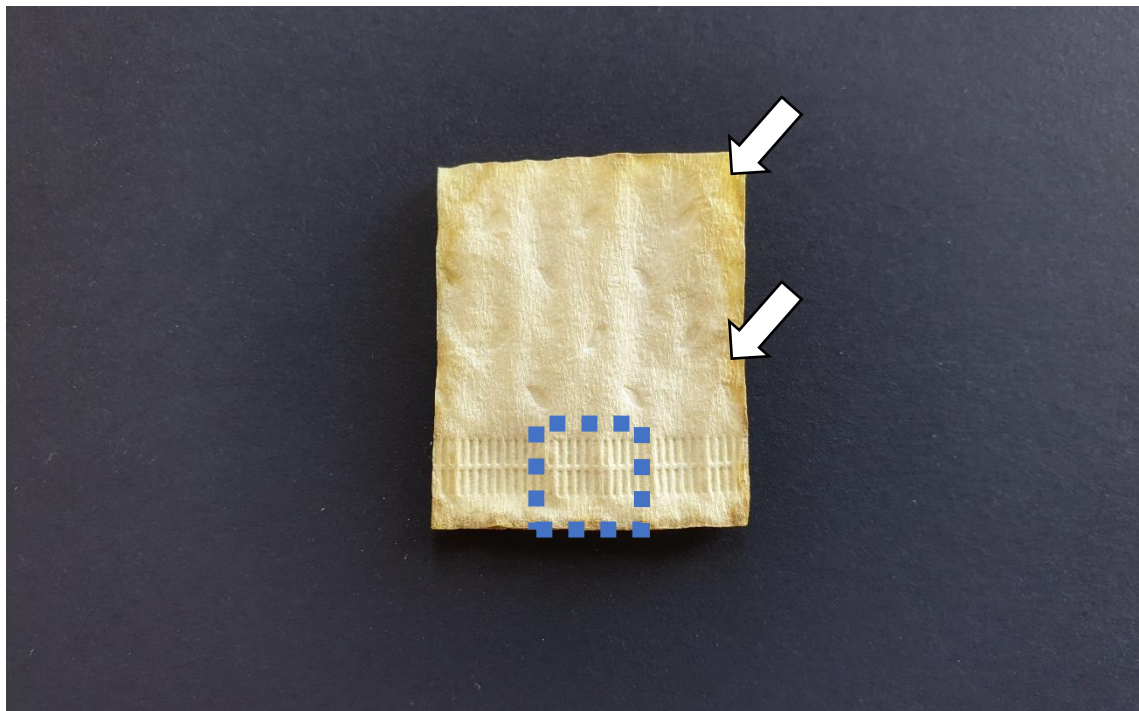


**Abbildung 36:** Darstellung der Röntgen-Pulverdiffraktogramme der Rutin-smartFilms® in verschiedenen Beladungsreihen im Vergleich zu ihrer jeweiligen physikalischen Mischung, sowie zum nicht-beladenen Einwegwaschlappen und Rutin-Bulkmaterial.

Es zeigte sich, dass alle hergestellten Rutin-Beladungskonzentrationen (10 – 40 mg) den Wirkstoff komplett im amorphen Zustand stabilisierten, da keine der charakteristischen Reflexe des Rutins bei 12, 17-20, sowie 31 ° auftraten. Dies hat zur Folge, dass keine Kristallinität bestimmt werden kann, was wiederum das amorphe Verhalten von Rutin belegt. Im Gegensatz dazu traten für die

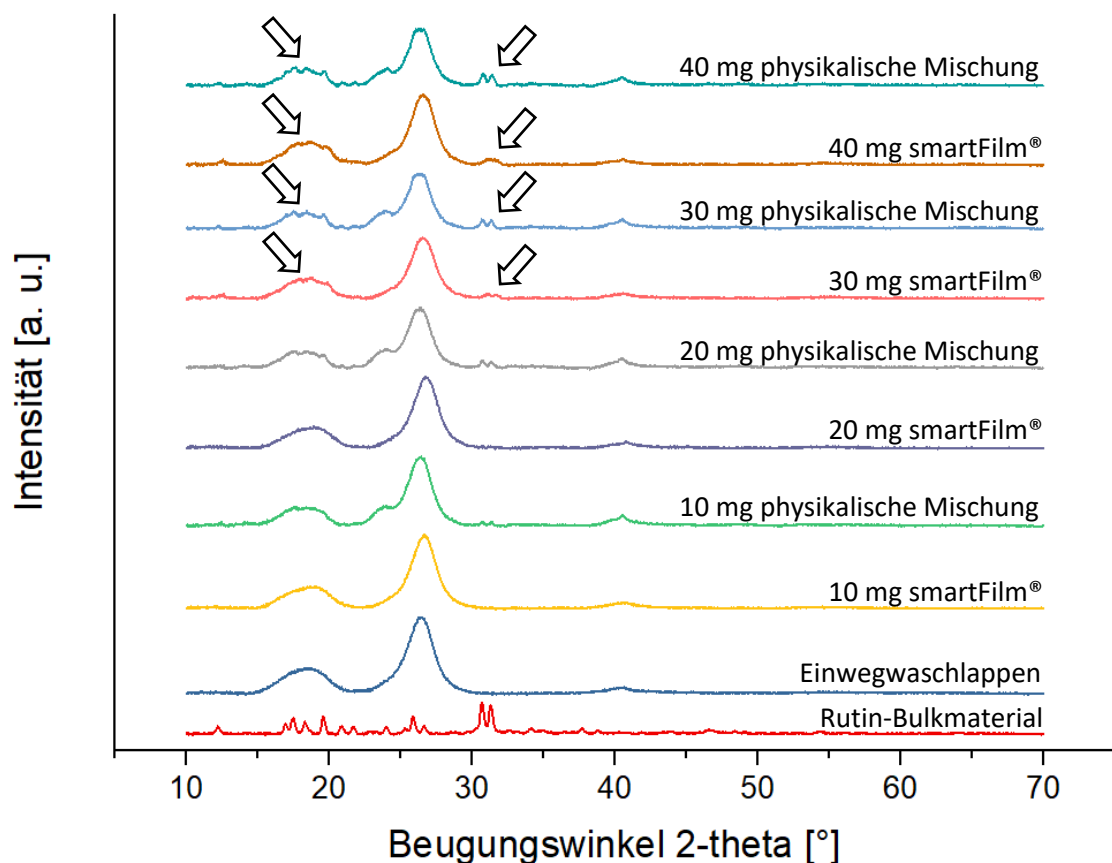
jeweilige physikalische Mischung die typischen kristallinen Reflexe des Rutins mit einer signifikanten Intensität auf (**Abbildung 36**, durch Pfeile gekennzeichnet). Die Reflexe im nicht-beladenen Einwegwaschlappen bei 17-20, 25-28 und 40 ° wurden als typische Reflexe der Celluloseprobe identifiziert (Bansal *et al.*, 2010; Park *et al.*, 2010; Terinte *et al.*, 2011; French *et al.*, 2013). Die Ergebnisse der Kristallinitätsbestimmung von verschiedenen Rutin-Beladungskonzentrationen legen den Schluss nahe, dass Rutin bis zu einer Wirkstoffbeladung von 40 mg pro smartFilm® vollständig im amorphen Zustand stabilisiert wurde. Die Auswertung der Diffraktogramme bestätigt somit die Ergebnisse des REMs.

Die Vermessung von Rutin-smartFilms® mittels Röntgen-Pulverdiffraktometer wurde mit einem 1 cm<sup>2</sup> großen smartFilm®-Ausschnitt durchgeführt (vgl. Kapitel 3.2.10.3). Der Ausschnitt erfolgte randständig an derselben Stelle. Dieser Ausschnitt wurde auch für alle smartFilms® verschiedener Beladungskonzentrationen gleich ausgewählt, um eine Reproduzierbarkeit der Messergebnisse zu gewährleisten. Während der Wirkstoffbeladung mit der Rutin-Methanolösung trat nach ungefähr dem 40. Beladungszyklus eine starke gelbliche Verfärbung der smartFilms® auf. Die Verfärbung war teils randständig, aber auch teils in der Mitte und an den Seiten des smartFilms® vorhanden (**Abbildung 37**).



**Abbildung 37:** Randständige Färbung des Rutin-smartFilms®. Blau markiert: Messbereich für die Röntgen-Pulverdiffraktometer-Analyse von smartFilms®.

Makroskopische Untersuchungen zeigten, dass kleine Kristalle in den stark gefärbten Bereichen auftraten, wie sie bereits bei Coffein-smartFilms® aus Kaffeefiltern zu sehen waren (vgl. **Abbildung 10**). Diese scheinbar kristallinen Bereiche traten nicht gleichmäßig auf der gesamten Oberfläche auf, sondern waren von smartFilm® zu smartFilm® ungleichmäßig verteilt, jedoch hauptsächlich am Rand vertreten (**Abbildung 37**). Daher wurde innerhalb dieser Bereiche eine verstärkte Kristallinität des Wirkstoffs vermutet. Um die Kristallinität dieser Bereiche zu untersuchen wurde erneut eine Kristallinitätsbestimmung mittels Röntgen-Pulverdiffraktometer durchgeführt, die makroskopisch eine starke Verfärbung aufwiesen. Dazu wurden wiederum die smartFilm® Beladungsreihen von 10 – 40 mg verwendet und 1 cm<sup>2</sup> des stark verfärbten Bereichs untersucht. Die Ergebnisse der untersuchten Randbereiche sind in **Abbildung 38** mit ihrer jeweiligen physikalischen Mischung, sowie eines nicht-beladenen Einwegwaschlappens und dem Rutin-Bulkmaterial, dargestellt.



**Abbildung 38:** Röntgen-Pulverdiffraktogramme der Randbereiche von Rutin-smartFilms® in verschiedenen Beladungsreihen im Vergleich zur jeweiligen physikalischen Mischung, sowie zum nicht-beladenen Einwegwaschlappen und Rutin-Bulkmaterial.



Es zeigte sich, dass ab einer absoluten Beladungskonzentration von 30 mg/smartFilm® signifikante Rutin-Reflexe bei 17-20 und 31 ° auftraten. Diese Reflexe traten auch bei der jeweiligen physikalischen Mischung auf (**Abbildung 38**, durch Pfeile gekennzeichnet). Im Gegensatz dazu wiesen smartFilms® bis zu einer absoluten Beladungskonzentration von 20 mg/smartFilm® keine der typischen Rutin-Reflexe auf. Eine dreifache Wiederholung des Versuchs pro Beladungskonzentration bestätigte die vorherigen Ergebnisse. Aus diesen drei Versuchen wurde anschließend die Kristallinität für jede einzelne Beladungskonzentration ermittelt (**Tabelle 21**). Für die Beladungskonzentration von 10 mg/smartFilm® wurde dabei eine vollständige Abwesenheit kristalliner Bereiche ermittelt. Bei 20 mg/smartFilm® wurde für zwei der drei smartFilm® Ausschnitte eine vollständige Abwesenheit kristalliner Bereiche festgestellt. Lediglich bei einem smartFilm® traten Reflexe auf, wodurch sich ein MW der Kristallinität von  $4,9 \pm 6,9$  % ergab. Eine Kristallinität von  $21,0 \pm 8,0$  % wurde für die Beladungskonzentration von 30 mg/smartFilm® bestimmt. Bei einer absoluten Beladungskonzentration von 40 mg erreichte der smartFilm® eine Kristallinität von  $38,0 \pm 7,5$  %.

**Tabelle 21:** Kristallinitätsbestimmung von Rutin-smartFilms® (10 – 40 mg).

Rutin-smartFilm®	Kristallinität [%]
10 mg	Keine Kristallinität messbar
20 mg	$4,9 \pm 6,9$
30 mg	$21,0 \pm 8,0$
40 mg	$38,0 \pm 7,5$

Die Prüfung der Kristallinität lässt den Schluss zu, dass Rutin bis zu einer absoluten Wirkstoffkonzentration von 20 mg/smartFilm® im amorphen Zustand vorlag. Um nun herauszufinden, wie sich der amorphe Wirkstoff durch die Komprimierung verhält und ob dabei die Kristallinität des Rutins zunimmt, wurden aus 20 mg Rutin smartFilms®-Tabletten hergestellt.

#### 4.4.3 Herstellung und Charakterisierung der Rutin-Tabletten aus smartFilms®

Für die Herstellung und Charakterisierung von Rutin-Tabletten aus smartFilms® wurde die optimale Beladungskonzentration gefunden, bei der eine vollständige Amorphizität Rutins

gewährleistet ist (Kapitel 4.4.2). Daher wurden aus 20 mg Rutin-smartFilms® manuell Tabletten mit der Exzenterpresse Korsch EK0 hergestellt (**Abbildung 39**).



**Abbildung 39:** Manuell hergestellte Rutin smartFilm®-Tabletten.

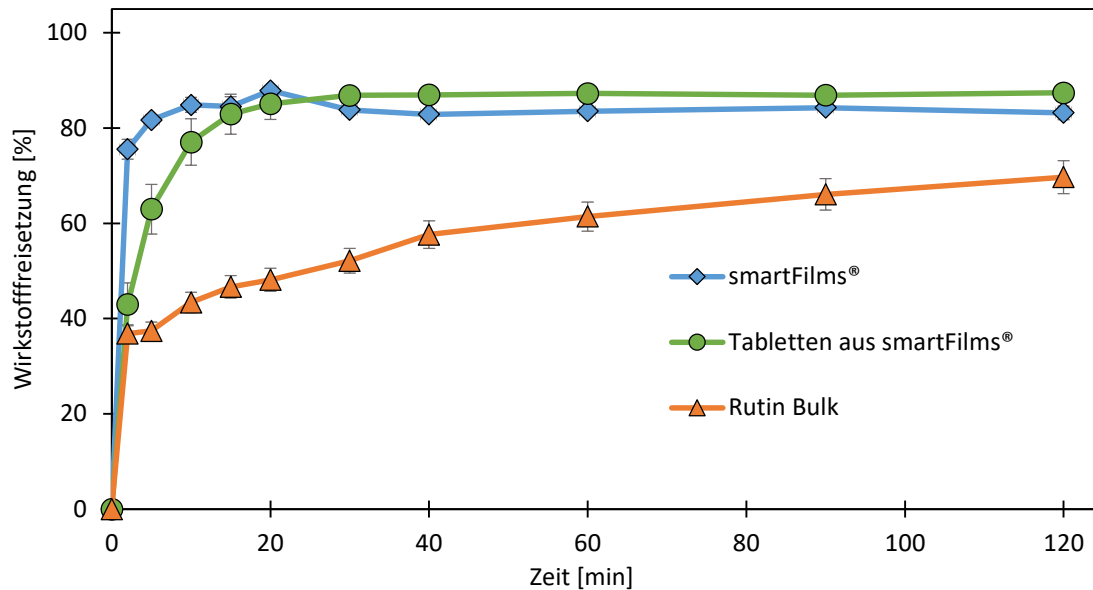
Diese Tabletten wurden erneut gemäß den „Allgemeinen Methoden“ Kapitel 2.9 des Pharm. Eur. charakterisiert (**Tabelle 22**).

Es zeigte sich, dass die hergestellten Rutin-Tabletten sowohl den Test auf die Gleichförmigkeit der Masse (0,9 %), auf Gleichförmigkeit des Gehalts ( $100,0 \pm 0,5$  % mit einem maximalen Einzelgehalt von 100,6 %), als auch auf Friabilität (0,0 %) und den Zerfallstest (9,3 s) erfolgreich bestanden. Es wurde im Durchschnitt eine Bruchfestigkeit von 112,0 N erreicht. Somit wurden alle Prüfungen des Pharm. Eur. erfolgreich bestanden.

**Tabelle 22:** Charakterisierung von Rutin-Tabletten gemäß den Testmethoden des Pharm. Eur.

Testmethode	Gleichförmigkeit der Masse [%]	Gleichförmigkeit des Gehalts [%]	Friabilität [%]	Bruchfestigkeit [N]	Zerfall [sec]
Rutin-Tabletten aus smartFilms®	$0,9 \pm 0,6$	$100,0 \pm 0,5$ max.: 100,6	0,00	$112,0 \pm 15,7$ min.: 87,1; max.: 132,5	$9,3 \pm 1,8$

Um nun herauszufinden, ob der amorphe Zustand des Rutins einen Einfluss auf die physikalische Löslichkeit besitzt und ob die Tablettierung von smartFilms® zu Tabletten Auswirkungen auf das Freisetzungprofil hat, wurden in-vitro Wirkstofffreisetzungen im Puffermedium pH 6,8 R1 bei  $37 \pm 0,5$  °C durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 40** dargestellt.



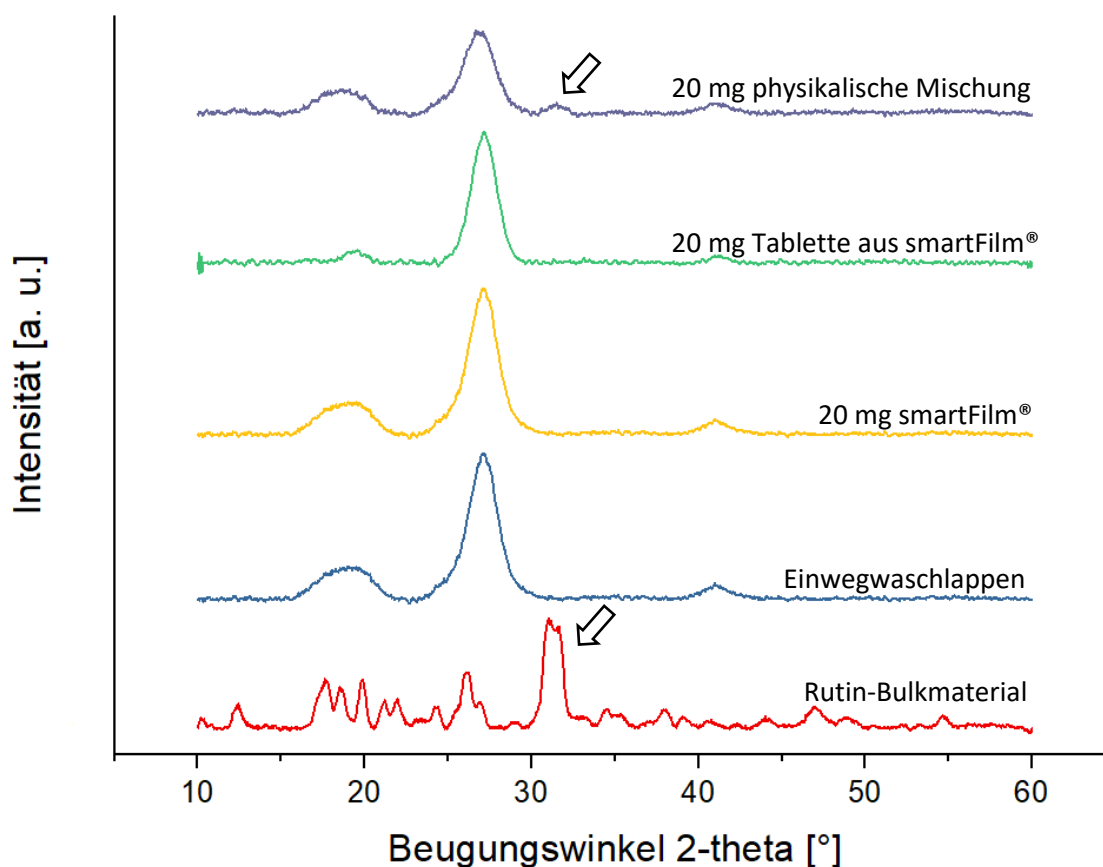
**Abbildung 40:** In-vitro Wirkstofffreisetzung von smartFilms®, Tabletten aus smartFilms® und Rutin-Bulkmaterial im Puffermedium pH 6,8 R1.

Es zeigte sich, dass smartFilms® und Tabletten aus smartFilms® eine vergleichbare Löslichkeit aufwiesen. Lediglich die Auflösungsgeschwindigkeit des smartFilms®, bedingt durch die Darreichungsform des Films, war gegenüber der Tablette höher. Begründet durch den Tablettierungsprozess muss die Tablette erst vollständig zerfallen, bis sie ihren Wirkstoff komplett freisetzen kann, wohingegen ein Film direkt bei Kontakt mit dem Freisetzungsmedium den Wirkstoff freisetzt. Weitere Unterschiede waren im Freisetzungsprofil vom Rutin-Bulk zu erkennen. So zeigten Rutin smartFilm®-Tabletten gegenüber dem Bulkmaterial eine 10-fach schnellere Wirkstofffreisetzung (**Abbildung 40**). Allerdings wurde für Rutin smartFilm®-Tabletten keine erhöhte physikalische Löslichkeit erreicht (87 %), was darauf hinweist, dass Rutin nicht vollständig aus dem Papier freigesetzt wurde oder dass Teile des Rutins bei der Wirkstoffbeladung auf dem Papier auskristallisierten. Auch ist eine Auskristallisation des Wirkstoffs bei Kontakt mit Wasser möglich (Alonzo *et al.*, 2010). Um eine mögliche Auskristallisation zu überprüfen, wurden im nächsten Schritt Untersuchungen von smartFilms® und Tabletten aus smartFilms® mit dem Röntgen-Pulverdiffraktometer, sowie mittels DSC durchgeführt (Kapitel 4.4.4).



#### 4.4.4 Kristallinitätsbestimmung von Rutin-Tabletten aus smartFilms®

Die Untersuchung der Kristallinität von Rutin-Tabletten aus smartFilms® zeigte Veränderungen im kristallinen Verhalten des Rutins gegenüber der physikalischen Mischung und dem Rutin-Bulkmaterial. Die Ergebnisse der Röntgen-Pulverdiffraktometrie sind in **Abbildung 41** dargestellt.

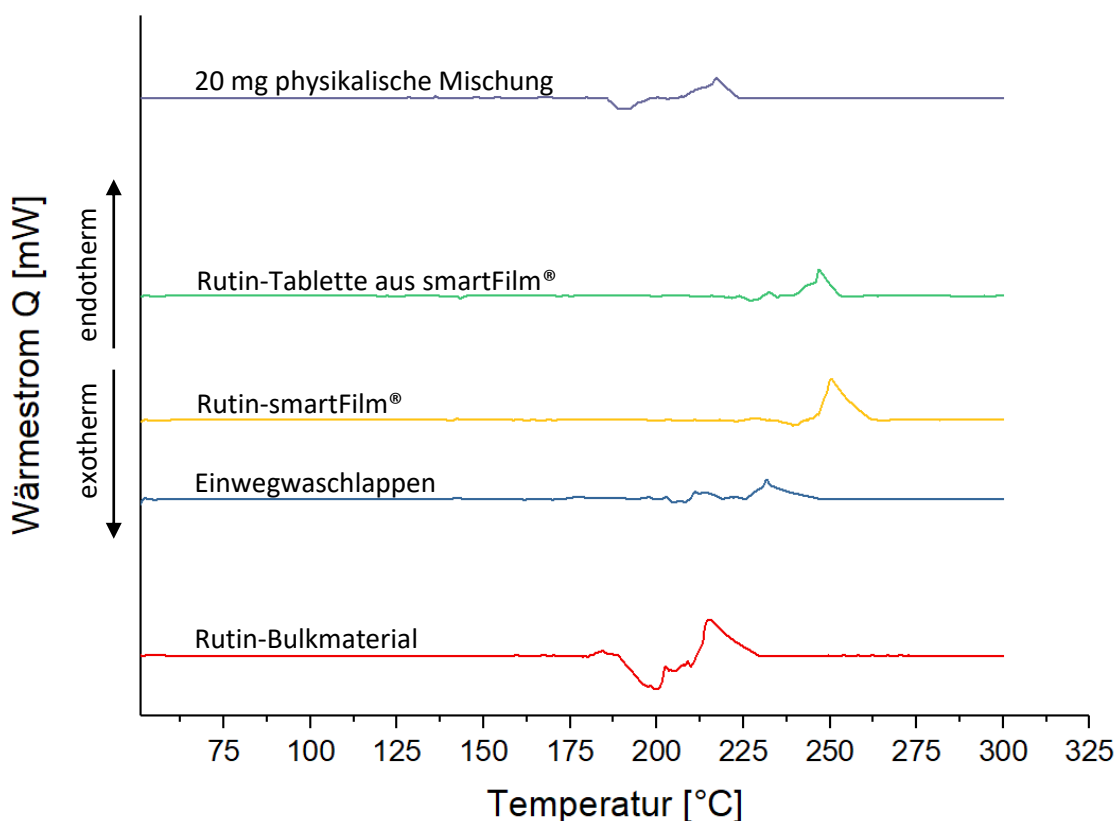


**Abbildung 41:** Darstellung der Röntgen-Pulverdiffraktogramme der physikalischen Mischung im Vergleich zur Rutin-Tablette, zum Rutin-smartFilm®, zum nicht-beladenen Einwegwaschlappen und Rutin-Bulkmaterial.

In den gesamten Diffraktogrammen mit Ausnahme des Rutin-Bulkmaterials waren drei Reflexe bei 18, 27 und 40 ° erkennbar, welche der Papiergrundlage zuzuordnen sind (French *et al.*, 2013). Das Diffraktogramm des Rutin-Bulkmaterials wies einen großen Reflex bei 31 ° auf, welcher auch bei der physikalischen Mischung zu sehen war und auf ein kristallines Verhalten des Rutins rückschließen lässt (**Abbildung 41**, durch Pfeile gekennzeichnet). Im Gegensatz dazu war kein Rutin-Reflex bei den smartFilms®, als auch bei der Tablette aufgetreten. Die Abwesenheit des Rutin-Reflexes bewies somit höchstwahrscheinlich das amorphe Verhalten des Rutins innerhalb

der hergestellten smartFilms® und Tabletten. Eine mögliche Fehlerquelle könnte hierbei allerdings die Detektionsgrenze während der Röntgen-Pulverdiffraktometer-Messung sein. Wie in der physikalischen Mischung zu sehen, weicht der kristalline Reflex nur gering vom Grundrauschen der Basislinie ab. Daher wäre es auch möglich, dass ein Teil des kristallinen ausgefallenen Wirkstoffs im Grundrauschen untergeht und nicht als Reflex im Röntgen-Pulverdiffraktogramm auftaucht. Daher wurden zur weiteren Überprüfung der Amorphizität DSC-Messungen durchgeführt.

Dazu wurde mit einem Skalpell eine Probe vom smartFilm® und der smartFilm®-Tablette durch Herausschneiden innenliegender Papierschichten entnommen und vermessen. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 42** gezeigt.



**Abbildung 42:** Darstellung der Thermogramme der physikalischen Mischung im Vergleich zur Rutin-Tablette, Rutin-smartFilm®, zum nicht-beladenen Einwegwaschlappen und Rutin-Bulkmaterial.

Aus dem Thermogramm des Rutin-Bulks wird deutlich, dass Rutin keinen festen Schmelzpunkt, sondern einen Schmelzbereich von 190 – 230 °C besitzt (Römpp, 2018). Gemäß Literatur wird Rutin ab einer Temperatur von knapp 200 °C plastisch und schmilzt bei ungefähr 225 °C

vollständig (Mauludin *et al.*, 2009a; Mauludin *et al.*, 2009b). Ein ähnliches thermisches Verhalten des Rutins wies auch die physikalische Mischung durch einen Schmelzpeak bei 217 °C auf (da Costa *et al.*, 2002). Im Gegensatz dazu verschob sich für den Rutin-smartFilm®, sowie für die Tablette aus dem smartFilm® der Schmelzpunkt stark, sodass Rutin erst bei ungefähr 250 °C schmolz. Typischerweise besitzen amorphe Systeme aufgrund ihrer verringerten Glasübergangstemperatur gegenüber ihrer kristallinen Referenzsubstanz häufig einen niedrigeren Schmelzpunkt (Hoei *et al.*, 1992; Craye *et al.*, 2015). Innerhalb dieser Versuchsreihe war jedoch eine Schmelzpunkterhöhung zu beobachten. Vermutlich liegt hier der Fehler in der Messmethode von smartFilms® bzw. Tabletten aus smartFilms®.

Wie bereits in der Einleitung zur DSC (Kapitel 1.4.1) beschrieben wurde, findet bei der Bestimmung von Schmelzpunkten ein Energieausgleich zwischen Probe- und Referenzzelle durch Energieerhöhung bzw. Erniedrigung des Gerätes statt (Schwabe, 2012b). Die Energie wird dabei durch die Messung der Probe am Pfännchenboden vom Gerät registriert. Bedeckt die Probe nun nicht optimal den Boden des Aluminiumpfännchens, weil diese z.B. sehr porös ist und Hohlräume bildet, so kann entweder die Energiedifferenz zwischen Probe- und Referenzzelle nur unzureichend registriert werden, oder die Energiedifferenz wird erst verzögert vom Gerät wahrgenommen. Da smartFilms® und Tabletten aus smartFilms® eine geringe Dichte aufweisen (vgl. Dichtebestimmung der Papiersorten Kapitel 4.1), ist die Bestimmung der Kristallinität mittels DSC als wahrscheinlich „nicht geeignet“ anzusehen. Um eine erfolgreiche Untersuchung mittels DSC durchzuführen, sollte das Probenmaterial durch z.B. einen Mörser vorsichtig zu Pulver vermahlen werden. Das Pulver bedeckt dabei optimaler den Pfännchenboden und es entstehen keine Hohlräume zwischen dem Boden und der Probe. Daher sollte für die Bestimmung der Kristallinität von smartFilms® entweder versucht werden diese effizienter zu Pulver zu vermahlen, ohne dass der Celluloseträger ausflockt, oder auf andere Kristallinitätsüberprüfungen, die eine Vermessung eines intakten Trägermaterials zulassen, wie z.B. Röntgen-Pulverdiffraktometrie oder Terahertz-Spektroskopie, zurückgegriffen werden (Chieng *et al.*, 2011).

Nach der in-vitro Wirkstofffreisetzung wurden zerfallene Tabletten aus smartFilms® erneut makroskopisch überprüft (**Abbildung 43**). Dabei zeigte sich eine leichte gelbliche Verfärbung der zerfallenen Papierträger, was die Theorie bestätigt, dass ein geringer Anteil an Rutin während der Wirkstofffreisetzung nicht aus den Papierträgern freigesetzt wurde.



**Abbildung 43:** Gelblich gefärbte smartFilms® nach 120 min in-vitro Wirkstofffreisetzung.

#### 4.4.5 Scale-up von Tabletten durch Pelletierung von Rutin beladenem Papier

In Kapitel 4.2 wurde eine mögliche, großtechnische Herstellung von Tabletten aus Papier durch die Herstellung von Pellets aufgezeigt. Dabei wurde festgestellt, dass eine Saccharose/Wasser Mischung als Hilfsstoff für die Tablettierung von Pellets nötig ist, um Tabletten herzustellen, die die pharmazeutische Qualität gemäß des Pharm. Eur. erfüllen. Eine mögliche Scale-up Methode von Tabletten wäre daher die Produktion der Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser, und die Beladung von Pellets mit einem Wirkstoff, sowie die anschließende Verpressung zur Tablette. In Kapitel 4.2 konnte allerdings noch keine Wirkstoffbeladung der Pellets aufgezeigt werden.

Verschiedene Vorversuche zur Beladung mit dem Modellwirkstoff Coffein wurden durchgeführt und zeigten, dass die Wirkstoffbeladung von Pellets aus Papier generell zu unterschiedlichen Herstellungsschritten möglich war. So konnte die Wirkstoffbeladung von Papier entweder vor der Trockenzerkleinerung, nach der Trockenzerkleinerung, während der Nasszerkleinerung bzw. Pelletierung und/oder nach der Trocknung der Pellets durch z.B. Eintauchen oder Besprühen von nicht-beladenen Pellets durchgeführt werden. Bei den Vorversuchen wurde allerdings deutlich, dass insbesondere eine Wirkstoffbeladung durch Versprühen einer Coffein-Lösung (20 mg/mL) während der Beladung nach der Nasszerkleinerung bzw. Pelletierung nicht effizient war (absolute

Wirkstoffmenge von circa 9 mg Coffein pro Tablette) und weiterhin ein großer Verlust an Wirkstoff durch Auskristallisation auf dem Universalschüttler entstand. Eine Wirkstoffbeladung durch Eintauchen von Papier für 10 s vor der Trockenzerkleinerung lieferte erneut eine absolute Wirkstoffbeladung von circa 9 mg Coffein, während die Wirkstoffbeladung nach dem Pelletierungsprozess durch ein Eintauchen der Pellets für 10 s in die Wirkstofflösung eine absolute Konzentration von circa 7 mg pro Tablette zeigte. Im Gegensatz dazu wurden weitere Pellets durch 70 -faches Besprühen mit der Coffein-Wirkstofflösung und Zwischentrocknung im Ofen bei 70 °C beladen. Dabei wurde letztendlich nur eine absolute Wirkstoffbeladungsmenge von circa 5 mg pro Tablette erreicht. Eine Kombination aus beiden Verfahren, also dem Eintauchen der hergestellten Pellets in die Wirkstofflösung und dem schrittweisen Besprühen der Pellets nach erfolgter Trocknung mit der Wirkstofflösung zeigte eine Steigerung der absoluten Beladungsmenge auf 14 mg Coffein pro Tablette. Dies lässt den Schluss zu, dass eine kontinuierliche Wirkstoffbeladung mit Zwischentrocknung als möglich Beladungsmethode für Tabletten aus Papier am effektivsten erschien. Daher wurden weitere Versuche der Wirkstoffbeladung mittels Wirbelschichter durchgeführt.

Der Wirbelschichter als Beladungsinstrument für Pellets oder Papier erlaubt es einerseits eine große Menge an Rohmaterial durch ein Versprühen der Wirkstofflösung zu beladen und andererseits eine schnelle Trocknung dieser Materialien zeitgleich zu gewährleisten. Da es das Ziel dieses Kapitels war, Tabletten mit dem schwerlöslichen Modellwirkstoff Rutin zu beladen, wurden alle weitere Versuche durch eine Beladung mittels Rutin-Methanollösung (2,5 mg/mL) durchgeführt. Die gelbliche Färbung der Rutin-Methanollösung besitzt darüber hinaus den Vorteil gegenüber einer Coffein-Lösung, dass eine Beladung durch die Intensivierung der Färbung der Celluloseflocken noch während der Wirkstoffbeladung im Wirbelschichter beobachtet werden kann. Für die Versuche wurden daher zunächst hergestellte Pellets mit der Rutin-Wirkstofflösung besprüht. Während der Herstellung zeigte sich jedoch, dass ein Großteil der Pellets durch die interpartikuläre Reibung teilweise wieder zerstört wurden. Diese entstandenen Celluloseflocken wurden zwar mit Wirkstoff beladen, jedoch für die weitere Tablettierung weniger brauchbar. Es entstanden zum Teil Celluloseflocken, die sich vermutlich nur schlecht zu Tabletten verpressen lassen und ein wahrscheinlich schlechtes Fließverhalten aufweisen, was zu einer Verstopfung des Füllschuhs der Exzenterpresse führen könnte (**Abbildung 44 rechts**).



**Abbildung 44:** Nicht beladene Pellets (links) im Vergleich zu Rutin beladene Pellets aus der Wirbelschichter-Herstellung (rechts).

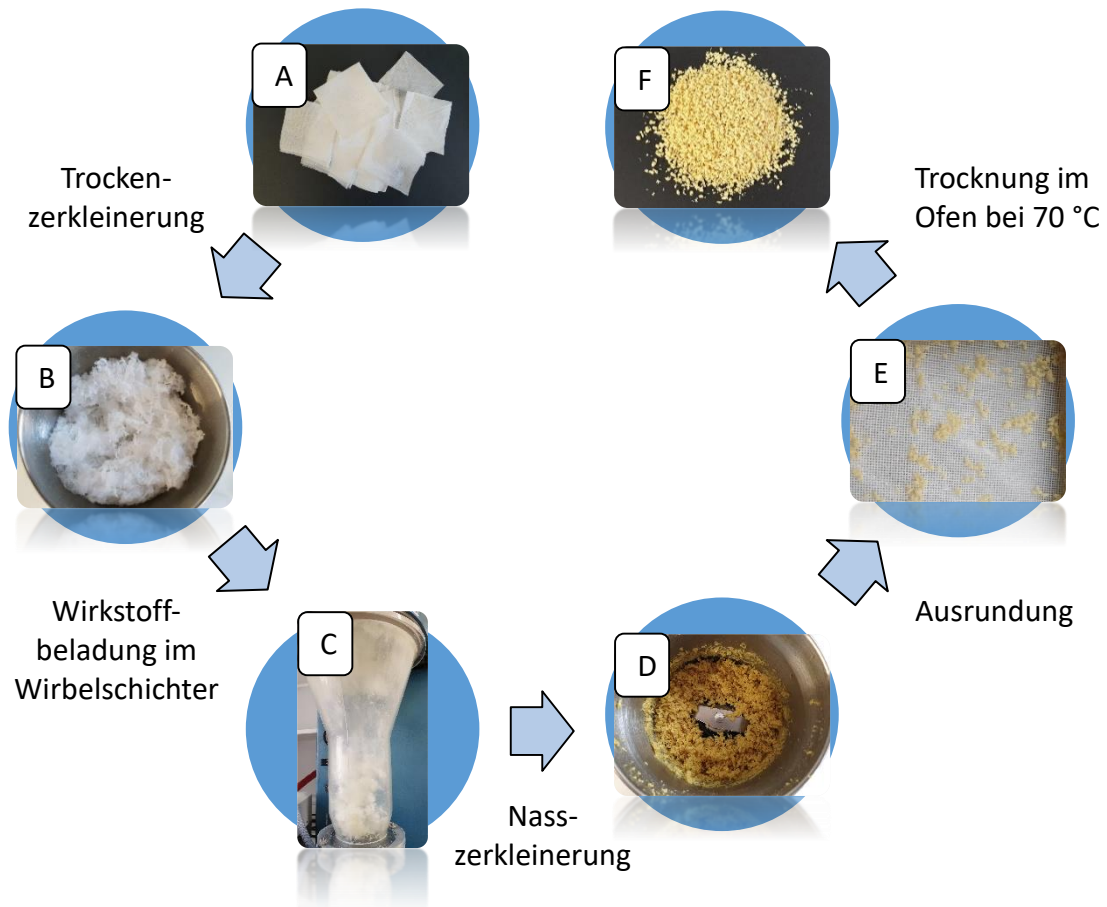
Daher wurde nun die Wirkstoffbeladung vor der Pelletierung durchgeführt. Dabei wurde zunächst durch Trockenzerkleinerung das Papier in die Celluloseflocken zerlegt. Anschließend wurde circa 20 g der Celluloseflocken in den Wirbelschichter gegeben und mit der Rutin-Methanollösung versprüht. Die hergestellten Rutin beladenen Celluloseflocken sind in **Abbildung 45** gezeigt.



**Abbildung 45:** Rutin-Celluloseflocken nach der Wirkstoffbeladung im Wirbelschichter.

Während der Herstellung wurde deutlich, dass die Wirkstoffbeladung im Wirbelschichter durch die kontinuierliche Umwälzung mit Druckluft und zugeführter Luftmenge zu einer homogenen Wirkstoffbeladung der Celluloseflocken führte (**Abbildung 46 C**). Anschließend wurde mit den

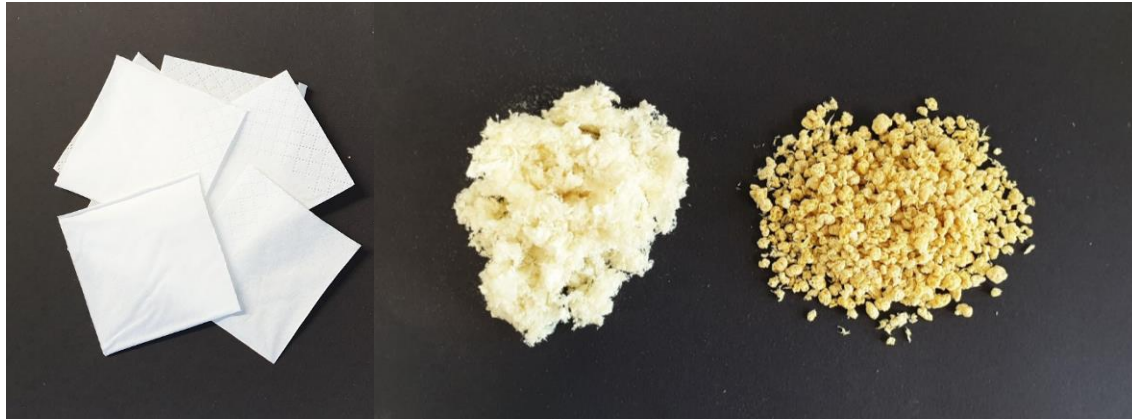
Rutin-beladenen Celluloseflocken die Pelletierung durch Nassmahlung und Ausrundung mittels Universalschüttler durchgeführt (**Abbildung 46 D, E**). Der komplette Herstellungsprozess der Rutin beladenen Pellets ist **Abbildung 46** zusammengefasst.



**Abbildung 46:** Herstellung von Rutin beladenen Pellets aus Tempo®.

Die einzelnen (Zwischen)- Produkte der Wirkstoffbeladung sind in **Abbildung 47** dargestellt. Nach der Wirkstoffbeladung mit der Rutin-Methanollösung entstanden gelblich gefärbte Celluloseflocken (**Abbildung 47 mittig**), welche sich durch das Besprühen mit der Saccharose/Wasser Mischung und Ausrundung zu gelblich gefärbten Pellets bildeten (**Abbildung 47 rechts**). Anschließend wurden die hergestellten Rutin-Pellets hinsichtlich ihrer Größe und Kompressibilität getestet.



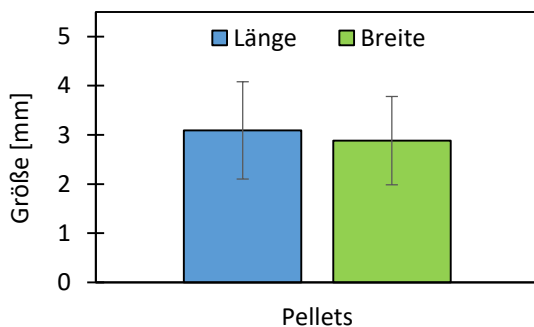


**Abbildung 47:** Produkte bei der Wirkstoffbeladung und Herstellung von Rutin beladenen Pellets (Bindemittel Saccharose/Wasser). Links: nicht beladenes Tempo®, mittig: Rutin beladene Celluloseflocken aus dem Wirbelschichter, rechts: Rutin beladene Pellets.

#### 4.4.5.1 Charakterisierung von Rutin beladenen Pellets

Rutin beladenen Pellets mit einer absoluten Beladungskonzentration von 20 mg wurden hergestellt und mit verschiedenen Charakterisierungsmethoden wie mikroskopische Größe, Siebanalyse und Schütt/Stampfdichte untersucht. Die Prüfungen erfolgten gemäß den Anforderungen des Pharm. Eur.

Die Vermessung im Mikroskop ergab einen mittleren Feret-Durchmesser von  $3,1 \pm 1,0$  mm (Breite) und einen mittleren Feret-Durchmesser von etwa  $2,9 \pm 0,9$  mm im  $90^\circ$  Winkel dazu (Länge) (**Abbildung 48**).



**Abbildung 48:** Mikroskopische Vermessung von 100 Rutin beladene Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser.

Die Bestimmung des AR lieferte für 100 Pellets ein Seitenverhältnis von  $1,27 \pm 0,30$  was auf Pellets mit einer leicht ovalen Form hindeutet. Innerhalb der Untersuchungsgruppe wurde



weiterhin eine hohe Standardabweichung festgestellt, welches sich aufgrund des Herstellungsprozesses begründen lässt. Bereits während der Ausrundung auf dem Kunststoffsieb bildeten sich beim Besprühen mit der Saccharose/Wasser Mischung Pellettagglomerate, die nach Trocknung im Ofen sich zu größeren Pellets ausbildeten. Auch nicht zerkleinerte, feuchte Cellulosefasern, die während der Trocken- und Nassvermahlung nicht vollständig zerkleinert wurden, agglomerierten auf dem Kunststoffsieb zu größeren Pellets aus. Beide Vorgänge führten zu dem Resultat, dass eine breite Partikelgrößenverteilung entstand und die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung erklärt. Zur weiteren Überprüfung der Pelletgröße wurde eine Siebung von 25 g Pellets durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 23** dargestellt.

**Tabelle 23:** Partikelgrößenverteilung von 25 g Pellets durch Siebanalyse, hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser.

Siebgrößen [mm]	Gewicht [g]	Prozent [%]	Kumulative Massenverteilung [%]
$\geq 4,0$	$5,1 \pm 0,7$	$20,3 \pm 3,0$	$100,0 \pm 0,2$
2,8 – 4,0	$8,6 \pm 0,2$	$34,5 \pm 0,6$	$79,7 \pm 3,0$
2,0 – 2,8	$10,7 \pm 0,8$	$43,0 \pm 3,2$	$45,2 \pm 3,5$
1,4 – 2,0	$0,2 \pm 0,0$	$0,9 \pm 0,0$	$2,3 \pm 0,3$
$< 1,4$	$0,4 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,3$
<b>Gesamtgewicht</b>	$25,0 \pm 0,0$		

Innerhalb der Siebgröße 2,0 – 2,8 mm wurden durchschnittlich circa 43 % aller Pellets gefunden. Von den restlichen 57 % lagen ungefähr 55 % oberhalb und 2 % unterhalb der Durchschnittsverteilung. Im Vergleich zu nicht-beladenen Pellets (Bindemittel Wasser) (Kapitel 4.2.1) und Pellets (Bindemittel Saccharose/Wasser) (Kapitel 4.2.3) stieg die Durchschnittsverteilung hier um circa 27 % bzw. 4 %. Mögliche Gründe könnten hierbei die in der Wirkstoffbeladung von Taschentüchern mit Rutin sein. Durch die Beladung von Rutin im Wirbelschichter trat bereits durch Anlagerung von feuchten Celluloseflocken eine Agglomeration auf, welche sich nach Zerkleinerung in der Messermühle nicht mehr zerstören ließen. Wahrscheinlich sorgten die Celluloseflocken bei anschließender Ausrundung auf dem Sieb für eine weitere Anlagerung von weiteren Celluloseflocken mit dem Resultat, dass die Partikelgröße

anstieg. Somit lässt sich schlussfolgern, dass sowohl die mikroskopische Untersuchung, als auch die Siebklassifizierung eine ähnliche, ungleichmäßige Partikelgrößenverteilung liefern.

Um eine Aussage über die Volumenverminderung der Pellets durch Stampfen zu erhalten, wurde der HF, sowie der CI mittels Stampfvolumeter bestimmt. Für die Bestimmung der Stampf- und Schüttdichten wurden ausschließlich Pellets mit einer Größe von < 2,8 mm verwendet. Bereits in Kapitel 4.2.3.4 wurde als Ergebnis festgehalten, dass die Verwendung einer Pelletsgröße unter 2,8 mm gleichmäßigere Tabletten hervorriefen. Aus diesem Grund wurden für alle weiteren Versuche nur Pellets mit einer Größe von < 2,8 mm verwendet. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 24** dargestellt.

**Tabelle 24:** Bestimmung des Hausner-Faktors und Carr-Index für < 2,8 mm gesiebte Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser/Saccharose.

Material	Hausner-Faktor	Carr-Index
< 2,8 mm Pellets	1,10 ± 0,01	9,16 ± 0,67

Die < 2,8 mm großen mit Rutin beladenen Pellets lieferten mit einem HF von 1,10 und einen CI von 9,16 ausgezeichnete Messergebnisse. Die Ergebnisse sind zu nicht-beladenen Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser (Kapitel 4.2.1), und mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser (Kapitel 4.2.3), vergleichbar.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Wirkstoffbeladung von Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser, einen Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung durch eine Zunahme des Pelletsdurchmessers hat. Einen Einfluss auf den HF und CI durch z.B. eine Vergrößerung des Stampfvolumens wurde allerdings nicht beobachtet.

#### 4.4.5.2 Herstellung und Charakterisierung von Rutin Tabletten aus Pellets

Für die automatisierte Herstellung mit der Korsch EKO Exzenterpresse wurde die wirkstoffbeladenen Pellets in den Füllschuh der Tablettenpresse gefüllt, die Stempelhöhen wurden justiert, sowie das Füllvolumen eingestellt. Mithilfe einer manuelle Rotation der Tablettenpressenwelle wurde schließlich ein Tablettengewicht von ungefähr 240 mg, sowie eine Bruchfestigkeit von ungefähr 100 N festgelegt. Es erfolgte eine automatisierte Herstellung von flachen, bi-facettierten Tabletten mit einer maximalen Presskraft von circa 30 kN.

Die aus dem automatisierten Herstellungsprozess erhaltenen Tabletten sind in **Abbildung 49** dargestellt.



**Abbildung 49:** Automatisierte Herstellung von flachen, bi-facettierten Tabletten aus Rutin beladenen Pellets (Bindemittel Saccharose/Wasser), mit der Tablettenpresse Korsch EK0.

Die Tabletten weisen eine homogene, gleichmäßige Beschaffenheit auf und besitzen eine matt schimmernde Oberfläche. Durch die Verwendung von wirkstoffbeladenen Pellet mit einer Pelletgröße von < 2,8 mm besitzen die Tabletten eine leicht poröse Oberflächenstruktur. Die poröse Struktur könnte durch das Eindringen von Wasser dafür sorgen, dass die Tabletten bei der Bestimmung der Zerfallszeit schneller zerfallen. Um dies zu überprüfen wurde die Charakterisierung der Tabletten gemäß des Pharm. Eur. durchgeführt. Dazu wurden Stichproben von Tabletten aus dem Herstellungsprozess genommen und für weitere Versuche bereitgelegt. Die Ergebnisse der Charakterisierung gemäß des Pharm. Eur. sind in **Tabelle 25** gezeigt.

**Tabelle 25:** Charakterisierung von Rutin-Tabletten aus Pellets gemäß den Testmethoden des Pharm. Eur.

Testmethode	Gleichförmigkeit der Masse [%]	Gleichförmigkeit des Gehalts [%]	Friabilität [%]	Bruchfestigkeit [N]	Zerfall [min]
Rutin-Tabletten aus Pellets	$3,1 \pm 1,8$	$100,0 \pm 5,2$ max.: 109,7	0,14	$110,6 \pm 17,3$ min.: 89,7; max.: 134,7	$15,7 \pm 6,7$

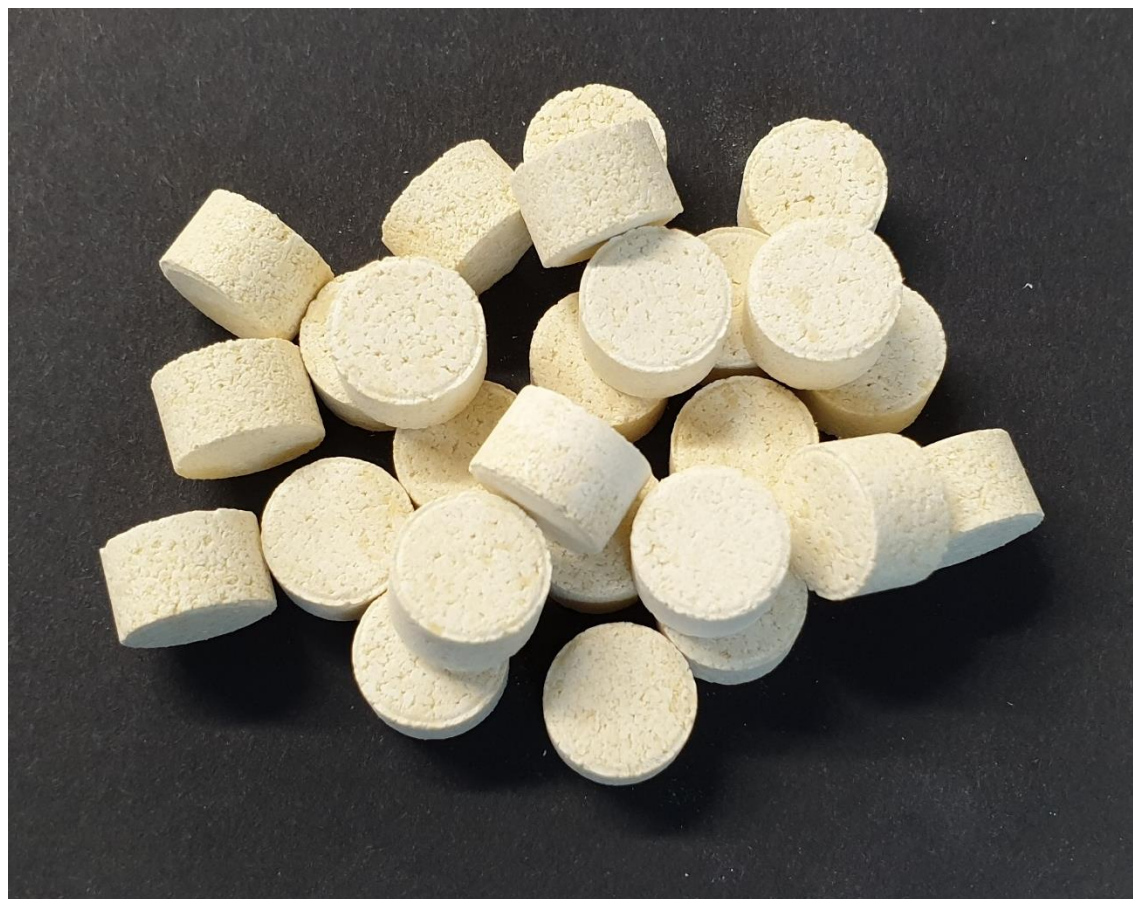
Alle Rutin-Tabletten aus Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser, erfüllten die Anforderungen des Pharm. Eur. Die Tabletten wiesen eine Gleichförmigkeit der Masse von  $3,1 \pm 1,8 \%$  auf, was unterhalb der geforderten  $7,5 \%$  Grenze lag. Es wurde ein Abrieb von  $0,14 \%$  gemessen, welcher deutlich unterhalb der geforderten  $1 \%$  war. Die Bruchfestigkeit betrug durchschnittlich  $111,6 \pm 17,3 \text{ N}$ , wobei keine Tablette unter  $89,7 \text{ N}$  oder über  $134,7 \text{ N}$  lag. Aufgrund der Verwendung von Saccharose als Bindemittel wurde eine Zerfallszeit von  $15,7 \pm 6,7 \text{ min}$  festgestellt. Die Gleichförmigkeit des Gehalts lag bei  $100,0 \pm 5,2 \%$ , wovon sich keine der getesteten Tabletten außerhalb ihres mittleren Gehalts mit einem Konzentrationsbereich von  $85 \leq x \leq 115 \%$  befand. Allerdings wurde auch deutlich, dass die maximale Wirkstoffkonzentration pro Tablette bei einer angestrebten absoluten Wirkstoffbeladung von  $20 \text{ mg/Tablette}$  im Durchschnitt jedoch nur  $6,7 \pm 0,4 \text{ mg}$  bzw.  $33,7 \pm 1,8 \%$  betrug. Gründe hierfür sind insbesondere in der Wirkstoffbeladung im Wirbelschichter zu finden. Zwar war die Wirkstoffbeladung der Celluloseflocken mit Rutin, wie in **Abbildung 47** gezeigt, erfolgreich und es wurde eine homogene Wirkstoffbeladung der Tabletten erzielt, jedoch wurde bei der Beladung mit der Rutin/Methanol-Lösung auch ein großer Verlust an Wirkstoff beobachtet. Bei der Wirkstoffbeladung der Celluloseflocken im Wirbelschichter wurden diese kontinuierlich durch Druckluft und Luftdurchsatz durchmischt. Werden diese Celluloseflocken nun mit der Wirkstofflösung besprüht, agglomerierten diese innerhalb des Wirbelschichters und wurden durch die Druckluft und den Luftdurchsatz nur schwer wieder deagglomeriert (**Abbildung 50**). Weiterhin sorgte die Agglomeration, dass sich vermehrt Hohlräume innerhalb des Wirbelschichters bildeten, wodurch die Wirkstofflösung häufig ohne Kontakt zu den Celluloseflocken direkt wieder abgesaugt wurde. Dadurch entstand ein Verlust an Wirkstoff von circa  $66 \%$ , der somit nicht von den Celluloseflocken aufgenommen wurde. Eine weitere Möglichkeit für die ineffiziente Wirkstoffbeladung könnten die Parameter des Wirbelschichters bei der Wirkstoffbeladung sein, vor allem der Luftdurchsatz, die Sprütrate, die Druckluft und die Temperatur der Zuluft. Da es sich bei der Wirkstoffbeladung im Wirbelschichter um eine neuartige Methode handelt Papier mit einem Wirkstoff zu beladen, sind die getesteten Prozessparameter noch nicht optimal auf den Herstellungsprozess abgestimmt. Dies bedarf weiterer Untersuchungsmethoden, auch mittels *design of experiment* (DoE), um optimale Produktionsparameter, vielleicht auch abhängig von der eingesetzten Papiersorte, zu ermitteln. Dennoch zeigte die Herstellung im Wirbelschichter, dass eine Wirkstoffbeladung im großtechnischen Maßstab möglich und realisierbar war.



**Abbildung 50:** Wirkstoffbeladung von Celluloseflocken im Wirbelschichter.

Aufgrund der geringen Beladung mit der Rutin-Methanollösung von nur circa 33 %, fand eine erneute Anpassung der Stempelhöhen und des Füllvolumens statt, um Tabletten mit einer absoluten Wirkstoffmenge von 20 mg/Tablette zu erhalten. Mithilfe manuelle Rotation der Tablettenpressenwelle wurde die Bruchfestigkeit auf circa 100 N eingestellt. Da die Pellet-Mischung bei der Herstellung der angepassten Tabletten eine ungenügende Schmiermittelwirkung besaß, wurde zunächst die Pelletmischung mit 0,1 % Zinkstearat versetzt, um die Reibungskraft zwischen Tablette und Matrize zu senken (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Es erfolgte eine automatisierte Herstellung von flachen, bi-facettierten Tabletten mit einer maximalen Presskraft von circa 30 kN. Die aus dem automatisierten Herstellungsprozess erhaltenen Tabletten sind in **Abbildung 51** dargestellt.

Die Tabletten weisen eine homogene, gleichmäßige Beschaffenheit. Die Oberfläche ist matt schimmernd, jedoch leicht porös.



**Abbildung 51:** Automatisierte Herstellung von flachen, bi-facettierten Tabletten aus Rutin beladenen Pellets mit der Tablettenpresse Korsch EKO.

Für die Charakterisierung der Tabletten gemäß des Pharm. Eur. wurden Stichproben von Tabletten aus dem Herstellungsprozess genommen und für weitere Versuche bereitgelegt. Die Ergebnisse der Charakterisierung gemäß des Pharm. Eur. sind in **Tabelle 26** gezeigt.

**Tabelle 26:** Charakterisierung von Rutin-Tabletten aus Pellets gemäß den Testmethoden des Pharm. Eur.

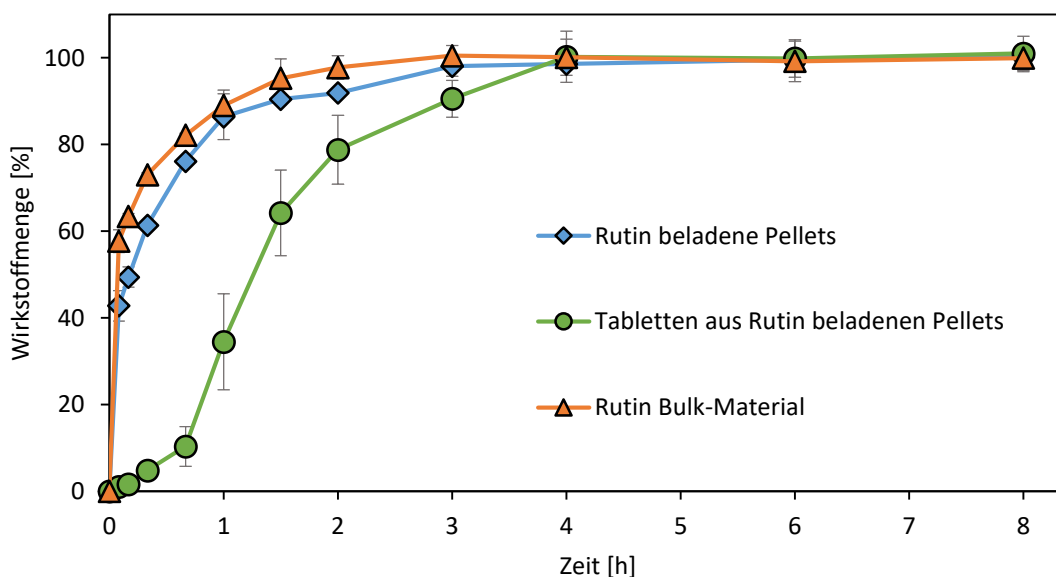
Testmethode	Gleichförmigkeit der Masse [%]	Gleichförmigkeit des Gehalts [%]	Friabilität [%]	Bruchfestigkeit [N]	Zerfall [min]
Rutin-Tabletten aus Pellets	$2,3 \pm 1,4$	$100,0 \pm 2,7$ max.: 103,9	0,18	$112,2 \pm 17,4$ min.: 89,1; max.: 140,3	$16,1 \pm 6,9$

Alle hergestellten Rutin Tabletten aus Pellets erfüllten die Anforderungen des Pharm. Eur. Mit der nun angepassten Wirkstoffkonzentration von circa 20 mg/Tablette nahm die Tablettenmasse und das Tablettenvolumen um das circa Dreifache zu. Die hergestellten Tabletten wiesen eine Gleichförmigkeit der Masse von  $2,3 \pm 1,4$  % auf, was unterhalb der geforderten 5 % Grenze für



Tabletten über 500 mg lag. Die Gleichförmigkeit des Gehalts betrug  $100,0 \pm 2,7$  % mit einer erreichten Maximalkonzentration von 103,9 %. Keine der getesteten Tabletten lag außerhalb ihres mittleren Gehalts mit einem Konzentrationsbereich von  $85 \leq x \leq 115$  %. Weiterhin wurde ein Abrieb von 0,18 % festgestellt, welcher deutlich unterhalb der geforderten 1 % war. Die Bruchfestigkeit betrug durchschnittlich  $112,2 \pm 17,4$  N, wobei keine Tablette unter 89,1 N oder über 140,3 N lag.

Um nun die Freisetzung von Tabletten aus Rutin beladenen Pellets gegenüber Rutin beladenen Pellets und dem Rutin-Bulkmaterial zu untersuchen, wurde eine in-vitro-Wirkstofffreisetzung durchgeführt. Das Ergebnis ist in **Abbildung 52** dargestellt. Dabei wurde deutlich, dass insbesondere die Freisetzung von Tabletten aus Rutin beladenen Pellets gegenüber dem Rutin-Bulkmaterial deutlich verzögert war. So wurde das Rutin-Bulkmaterial bereits nach circa 2 Stunden fast vollständig freigesetzt (98 %), wohingegen die Tabletten erst nach 4 Stunden eine Wirkstoffkonzentration von circa 100 % erreichten. Rutin beladene Pellets setzten bereits nach 3 Stunden 98 % der Wirkstoffkonzentration frei. Die zeitliche Verzögerung der Tablette im Vergleich zu den Pellets oder dem Rutin-Bulkmaterial wurde durch den Zerfall der Darreichungsform bestimmt. Dabei muss die Tablette erst vollständig durchquellen und zerfallen, bevor die Tablette den Wirkstoff Rutin vollständig an das Medium freisetzt.



**Abbildung 52:** Freisetzungsprofile von Rutin beladenen Pellets, Tabletten aus Rutin beladenen Pellets, sowie Rutin-Bulkmaterial.

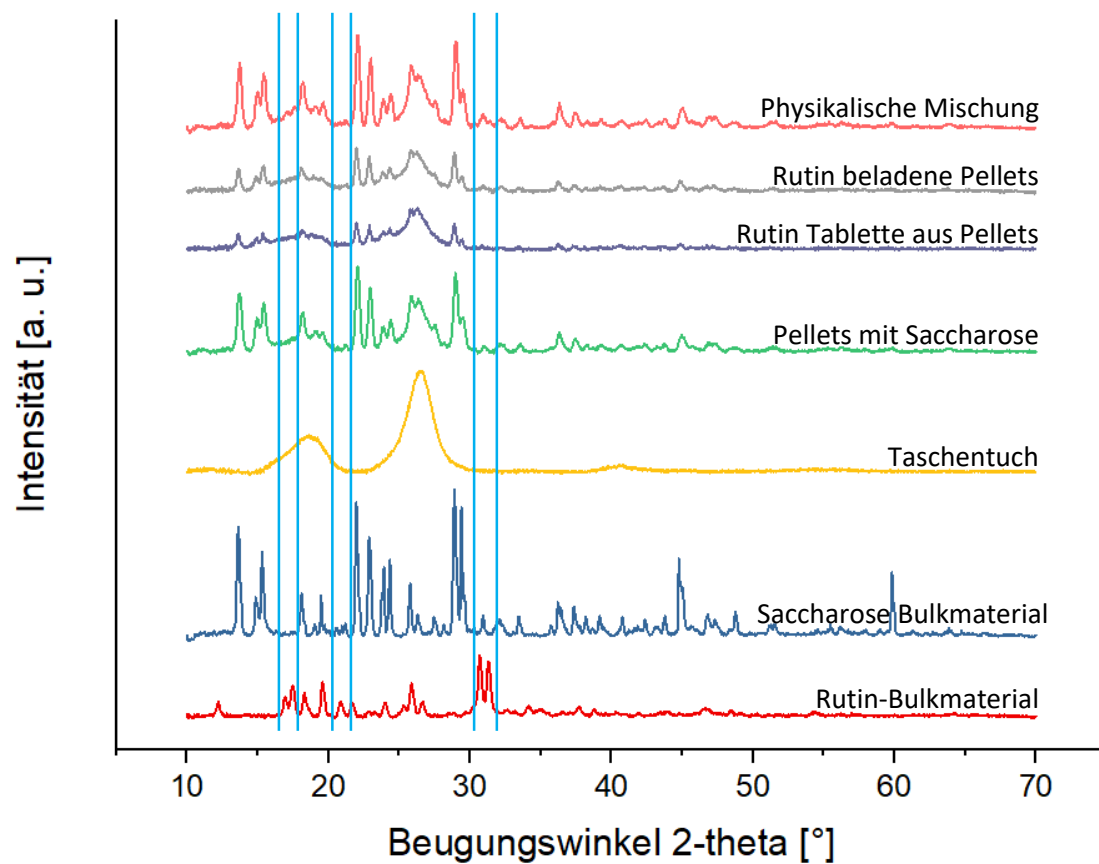
Verschiedene Gründe könnten hierbei die verzögerte Wirkstofffreisetzung der Tablette gegenüber den Pellets und dem Rutin-Bulkmaterial erklären. So wurden Tabletten aus Rutin beladenen Pellets durch den Einsatz von Saccharose/Wasser-Mischungen während der Nassmahlung und Pelletierung hergestellt, mit dem Resultat, dass die plastische Verformbarkeit der Tabletten deutlich zunahm und der Zerfall deutlich verzögert wurde. Durch den verzögerten Zerfall der Tablette verzögerte sich daher vermutlich auch die Wirkstofffreisetzung, da die Tablette erst vollständig durchquellen muss, bevor der Wirkstoff aus den Poren des Papiers freisetzt wird. Den Einfluss der plastischen Verformung auf den Zerfall wurde bereits ausführlich in Kapitel 4.2.3 diskutiert. Obwohl auch Rutin beladene Pellets mit Saccharose/Wasser-Mischung hergestellt wurden, war die Wirkstofffreisetzung mit dem Rutin-Bulkmaterial vergleichbar. Die geringe zeitliche Verzögerung der Pellets kann vermutlich durch den Auflösungsprozess von Saccharose aus den Pellets beschrieben werden. Dabei können die Cellulosefasern der Pellets den Wirkstoff aus den Poren des Papiers vermutlich erst freisetzen, wenn die Pellets durch Kapillarkräfte vollständig durchquellen.

#### 4.4.5.3 Kristallinitätsbestimmung von Rutin Tabletten aus Pellets

Zur Überprüfung des kristallinen Verhaltens von Rutin nach der Pelletierung und der automatisierten Tablettierung zu Rutin Tabletten aus Pellets, wurde die Kristallinität mittels Röntgen-Pulverdiffraktometer und DSC bestimmt. Die Untersuchung wurde durchgeführt, da sowohl während der Wirkstoffbeladung im Wirbelschichter, als auch während der Verpressung, hohe Energien mit hohen Temperaturen auftraten, die wiederum das amorphe Verhalten des Wirkstoffs stark beeinflussen könnten. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 53** dargestellt.

Bei der Untersuchung von Rutin beladenen Pellets und Rutin Tabletten aus Pellets im Röntgen-Pulverdiffraktometer wurde durch das Auftreten der unterschiedlichen Reflexe deutlich, dass die Bestimmung der Amorphizität durch die Anwesenheit von kristallinen Reflexen hier nur sehr schwierig durchführbar bzw. interpretierbar ist. Vor allem die Verwendung von Saccharose als Hilfsmittel in der Pelletierung von Papier sorgt dafür, dass im Diffraktogramm eine Vielzahl an Reflexen, auch bei Rutin beladenen Pellets und Tabletten aus Pellets, auftraten, die eine exakte Bestimmung der Kristallinität von Rutin z.B. am typischen Rutin-Bulkmaterial Reflex bei 32 ° schlecht zulässt. Aus diesem Grund wurden mit hellblauen, senkrechten Linien die Bereiche markiert, in denen mehrere Rutin-Reflexe im Bulkmaterial, aber auch in den Formulierungen (Pellets und Tabletten) auftraten.

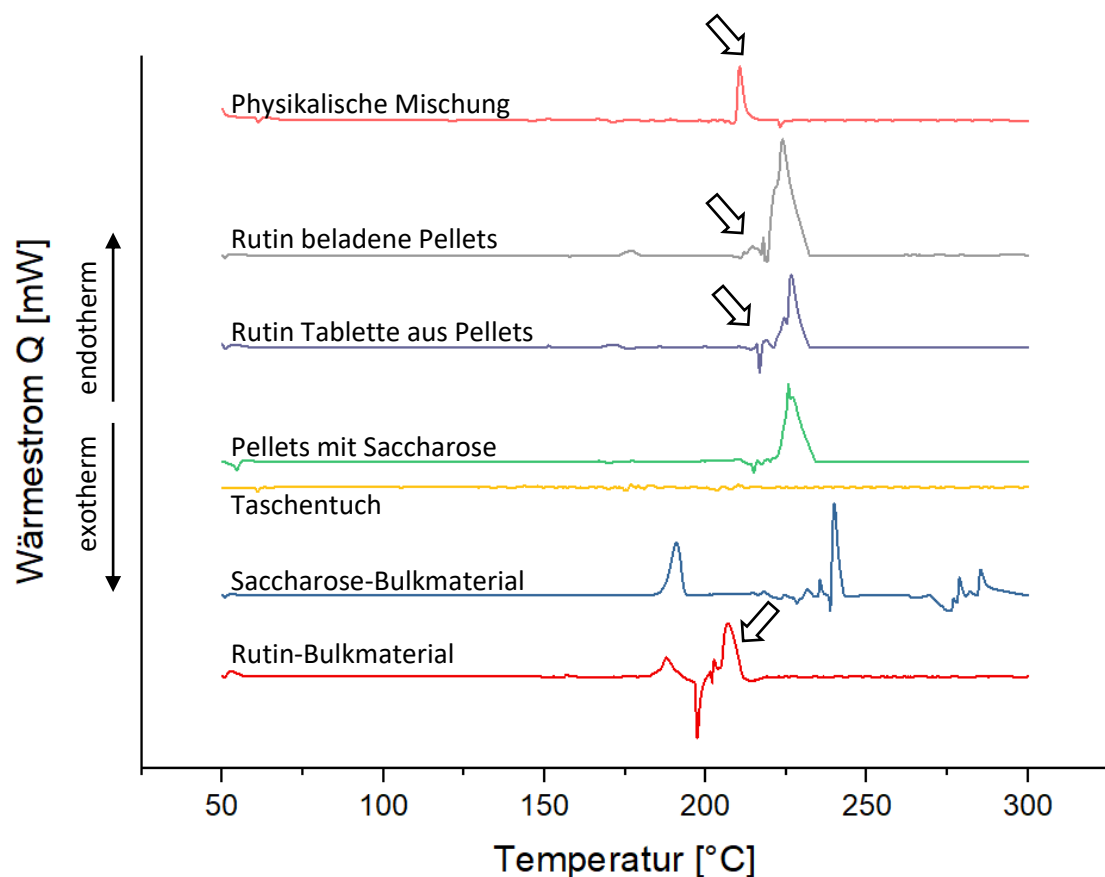




**Abbildung 53:** Darstellung der Röntgen-Pulverdiffraktogramme der verschiedenen Rutin-Formulierungen (Pellets und Tablette) im Vergleich zur physikalischen Mischung, sowie zu nicht-beladenen Pellets, Taschentuch, Saccharose- und Rutin-Bulkmaterial.

Dabei wurden die spezifischen Rutin-Reflexe bei 17, 21 und 32 ° ausgewählt, da diese Reflexe wenig mit dem Reflexmuster von Saccharose übereinstimmen. Hierbei zeigte sich, dass diese spezifischen Reflexe bei Rutin beladenen Pellets und Tabletten aus Pellets nicht auftraten, was ein Indiz für eine mögliche Amorphizität Rutins innerhalb der Pellets und Tabletten war. Zur Bestätigung wurde die physikalische Mischung, durch eine Mischung aus Rutin-Bulkmaterial und gemörserten Pellets mit Saccharose im Röntgen-Pulverdiffraktogramm aufgetragen. Als Ergebnis traten kleine Rutin-Reflexe auf, die wahrscheinlich auf den kristallinen Wirkstoff Rutin rückschließen lassen.

Zur Überprüfung der Messungen wurden die Proben auch mit der DSC auf ihre Kristallinität untersucht. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 54** gezeigt.



**Abbildung 54:** Darstellung der Thermogramme der physikalischen Mischung im Vergleich zu Rutin beladene Pellets, Pellets mit Saccharose, Taschentuch, Saccharose-Bulkmaterial und Rutin-Bulkmaterial.

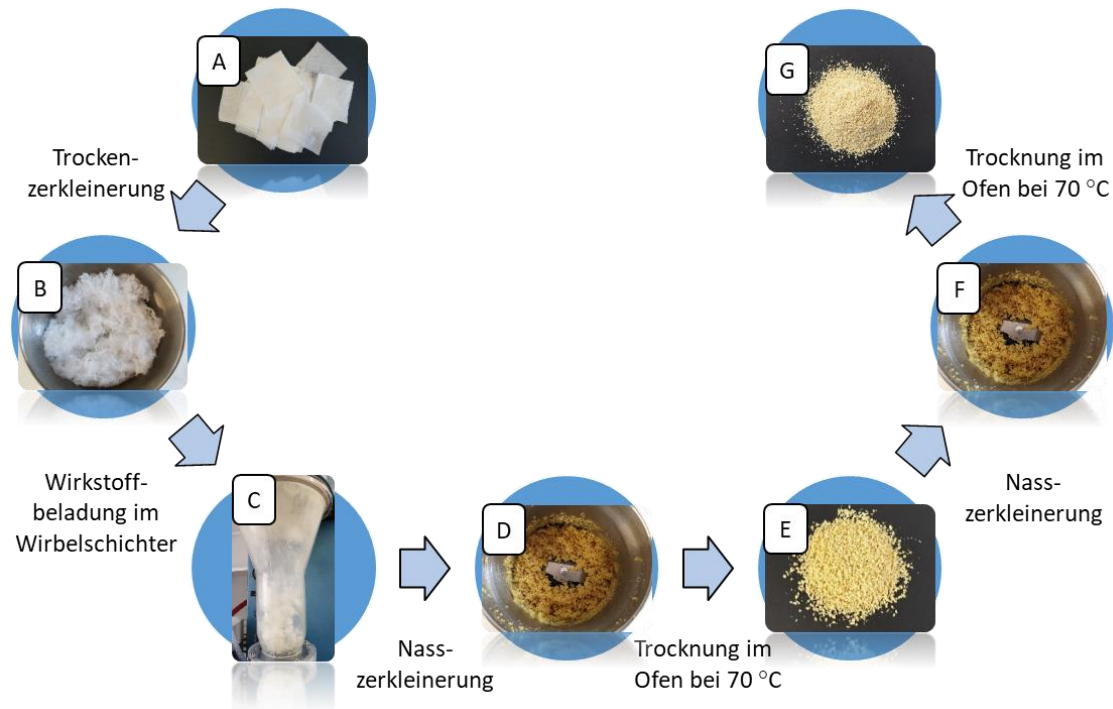
Innerhalb des Thermogramms wurden sowohl bei Rutin beladenen Pellets, Tabletten aus Pellets, als auch bei Pellets mit Saccharose Schmelzpeaks bei 220 bzw. 230 °C detektiert, die auf die Saccharose des Bulkmaterial rückschließen lassen. Typischerweise besitzt chargenreine Saccharose einen Schmelzpunkt bei circa 190 °C, der auch innerhalb dieser Datenreihen detektiert wurde (Beckett *et al.*, 2006). Da es sich allerdings bei der verwendeten Saccharose um kein chargenreines Material, sondern um typischen Haushaltszucker handelt, wurden auch weitere Peaks insbesondere die bei 220 – 230 °C festgestellt, die somit auch bei Pellets und Tabletten detektiert wurden. Weiterhin wurden Peaks für den Wirkstoff Rutin festgestellt. Für die physikalische Mischung von Rutin-Pulver und gemörserten Pellets mit Saccharose wurde ein Peak bei circa 210 °C nachgewiesen. Der typische Rutin-Peak wurde im Rutin-Bulkmaterial bei circa 207 °C detektiert. Interessanterweise wiesen jedoch sowohl Rutin beladene Pellets, als auch Tabletten aus Pellets nicht den spezifischen Rutin-Schmelzpunkt auf, was vermutlich als Indiz einer Amorphizität zu bewerten ist. Bereits Lemke *et al.* konnte statt einer Schmelzpunktverschiebung, wie sie typischerweise bei amorphen Systemen auftritt, eine

vollständige Abwesenheit des Schmelzpunktes nachweisen, was vermutlich auch innerhalb dieser Datenreihen auftrat (Lemke *et al.*, 2017; Lemke, 2017). Um weitere Aussagen über die Kristallinität von Wirkstoffen zu treffen, sollten amorphe Untersuchungen mit unterschiedlichen Methoden wie z.B. Terahertz-Spektroskopie (Knoth, D. *et al.*, 2019) und Fourier-Transform-Infrarotspektrometer (FT-IR) (Chieng *et al.*, 2011) durchgeführt werden, um das amorphe Verhalten von Wirkstoffen innerhalb von Pellets und Tabletten aus Papier weiter charakterisieren zu können.

#### 4.4.5.4 Optimierung des Herstellungsprozesses

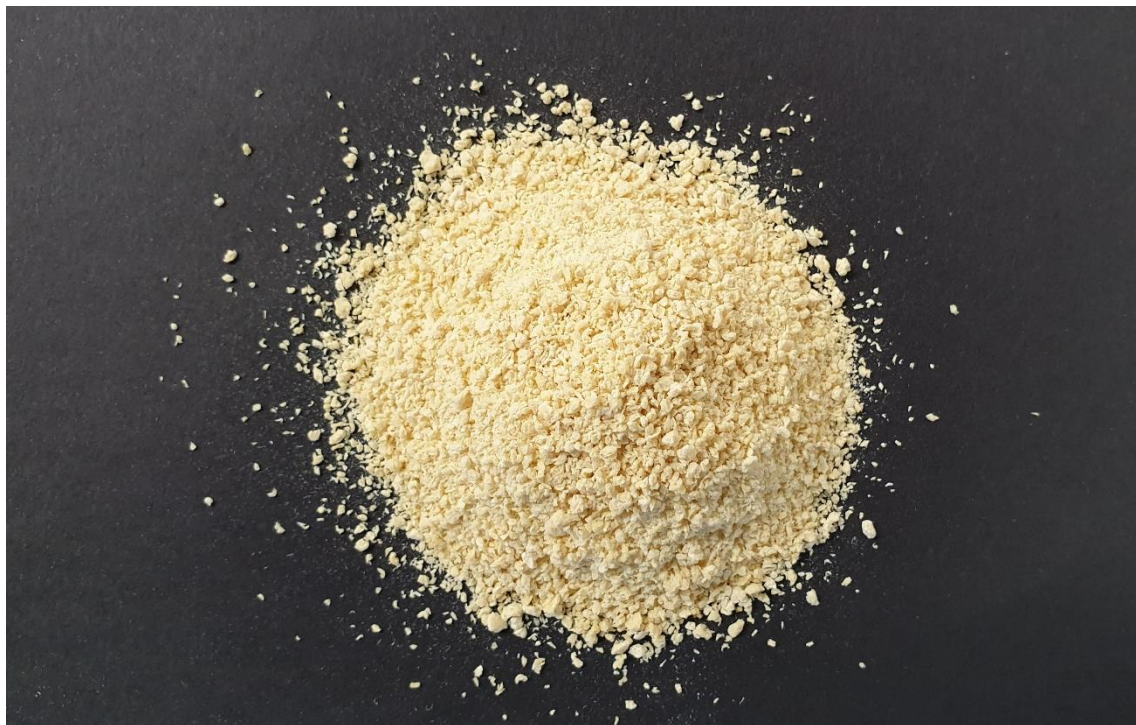
Der Herstellungsprozess von Rutin beladenen Pellets bzw. Rutin Tabletten aus Pellets zeigte, dass es möglich ist großtechnischer Tabletten aus Papier mit einem schwerlöslichen Wirkstoff herzustellen. Hergestellte Tabletten erfüllten alle Anforderungen des Pharm. Eur., jedoch zeigten diese Tabletten aufgrund eines verzögerten Zerfalls eine verzögerte Wirkstofffreisetzung auf. Daher war es das Ziel dieses Kapitels durch weitere Zerkleinerungsschritte die Partikelgröße zu verringern, sodass diese schneller zerfallen können und den Wirkstoff schneller freisetzen können.

Dazu wurde erneut eine Wirkstoffbeladung von Taschentuch im Wirbelschichter vorgenommen mit dem Unterschied, dass die mit Rutin beladenen, getrockneten Celluloseflocken, nicht zu Pellets auf das Sieb im Universalschüttler ausgerundet wurden, sondern durch einen weiteren Zerkleinerungs- und Trocknungsschritt zu kleineren Pellets hergestellt wurden. Der optimierte Herstellungsprozess ist in **Abbildung 55** dargestellt. Die Rutin-beladenen Celluloseflocken wurden nach der Wirkstoffbeladung (**Abbildung 55 C**) wie üblich zunächst durch eine Nasszerkleinerung mittels Saccharose/Wasser-Mischung in einer Messermühle für 10 s zerkleinert (**Abbildung 55 D**). Anschließend erfolgte eine Trocknung der Pellets im Ofen bei 70 °C über Nacht (**Abbildung 55 E**). Nachdem die beladenen Cellulosefasern getrocknet waren, wurden diese erneut mit der Messermühle nasszerkleinert (**Abbildung 55 F**). Dabei wurde deutlich, dass die Cellulosefasern nach der Trocknung von Saccharose plastisch verformbar wurden, wodurch bei der erneuten Nasszerkleinerung kleine Rutin beladene Pellets entstanden sind. Die Pellets wurden erneut im Ofen bei 70 °C über Nacht getrocknet (**Abbildung 55 G**).



**Abbildung 55:** Optimierung der Herstellung von Rutin beladenen Pellets aus Tempo® mit zusätzlichem Zerkleinerungsschritt.

Die optimierte Rutin beladenen Pellets sind in **Abbildung 56** dargestellt.



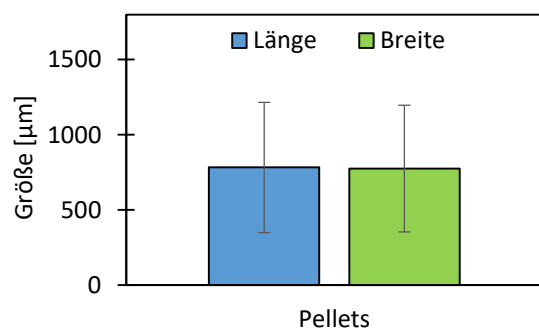
**Abbildung 56:** Optimierte Pelletherstellung durch Zerkleinerung von Pellets mittels Messermühle.

Durch den weiteren Zerkleinerungsschritt entstanden deutlich kleinere Pellets, die zwar makroskopisch weniger rund waren, jedoch eine wahrscheinlich engere Partikelgrößenverteilung aufweisen. Um Aussagen über Größe und Fließverhalten der hergestellten Pellets zu treffen, wurden diese erneut gemäß den Methoden des Pharm. Eur. charakterisiert.

#### 4.4.5.4.1 Charakterisierung von Rutin beladenen Pellets

Optimierte Rutin beladenen Pellets mit einer absoluten Beladungskonzentration von 20 mg wurde hergestellt und mit verschiedenen Charakterisierungsmethoden wie mikroskopische Größe, Siebanalyse, Schütt/Stampfdichte, sowie Schüttwinkel und Fließgeschwindigkeit untersucht.

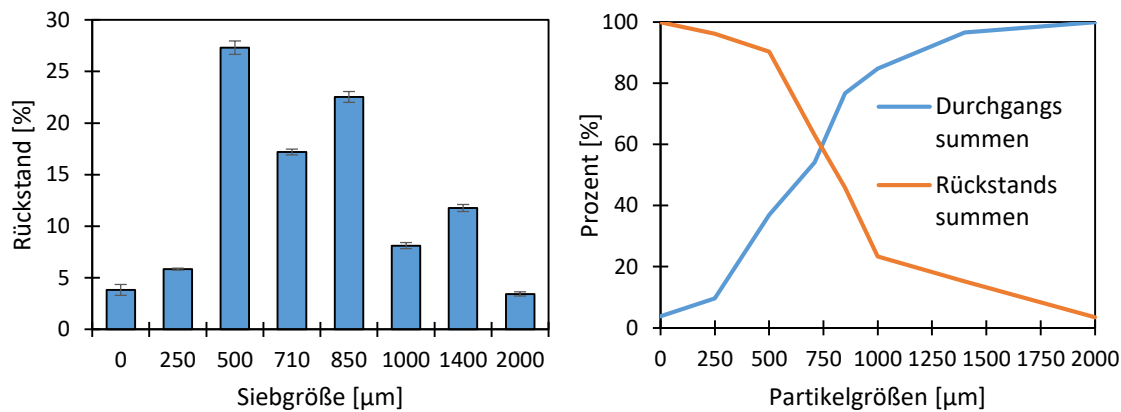
Die Vermessung im Mikroskop ergab einen mittleren Feret-Durchmesser von  $782 \pm 433 \mu\text{m}$  (Breite) und einen mittleren Feret-Durchmesser von etwa  $774 \pm 422 \mu\text{m}$  im  $90^\circ$  Winkel dazu (Länge) (**Abbildung 57**). Innerhalb der Untersuchungsgruppe wurde weiterhin eine hohe Standardabweichung festgestellt, welches sich, wie bereits in Kapitel 4.4.5.2 beschrieben, aufgrund des Herstellungsprozesses begründen lässt. Weiterhin zeigte die Bestimmung des AR für 100 Pellets ein Seitenverhältnis von  $1,06 \pm 0,05$ , was auf Pellets mit einer relativ runden Form hindeutet. Dieser AR ist im Gegensatz zu den in Kapitel 4.4.5.1 charakterisierten Pellets deutlich kleiner und gleichmäßiger. Vermutlich durch den weiteren Nasszerkleinerungsschritt innerhalb des Herstellungsprozesses werden vor allem größere Pelletagglomerate zerkleinert, mit dem Resultat, dass die Pellets deutlich kleiner und runder wurden (**Abbildung 57**).



**Abbildung 57:** Mikroskopische Vermessung von 100 Rutin beladenen Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser.

Allerdings wurden auch weiterhin große und kleine Pellets innerhalb der mikroskopischen Untersuchung beobachtet. Um diese unterschiedlichen Pelletgrößen weiter zu charakterisieren,

wurde eine Siebturmanalyse der Pulvermischung durchgeführt. Das Ergebnis ist in **Abbildung 58** dargestellt.



**Abbildung 58:** Größenverteilung von Rutin beladene Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser/Saccharose (links), sowie der Summenverteilungskurven mit Durchgangs- und Rückstandssumme (rechts).

Es zeigte sich, dass auch bei der Siebanalyse eine breite Partikelgrößenverteilung von insbesondere 0 bis 2000 µm auftrat. Die prozentual größten Rückstände wurden mit circa 27 % bei der Siebgröße 500 µm und mit circa 23 % bei der Siebgröße 850 µm festgestellt. Somit handelt es sich vor allem im Bereich 500 bis 850 µm um eine relativ breite Partikelgrößenverteilung, der vermutlich auf die inhomogene Zerkleinerung mittels Messermühle zurückzuführen ist. Die Auftragung von Durchgangs- und Rückstandssummen zur sogenannten Summenverteilungskurve lieferte einen Median von 741,1 µm. Die Ergebnisse der Siebanalyse bestätigen somit die des mittleren Feret-Durchmessers der optischen Mikroskopie und ergeben einen mittleren Partikeldurchmesser für Rutin Pellets aus Papier von ungefähr 750 µm.

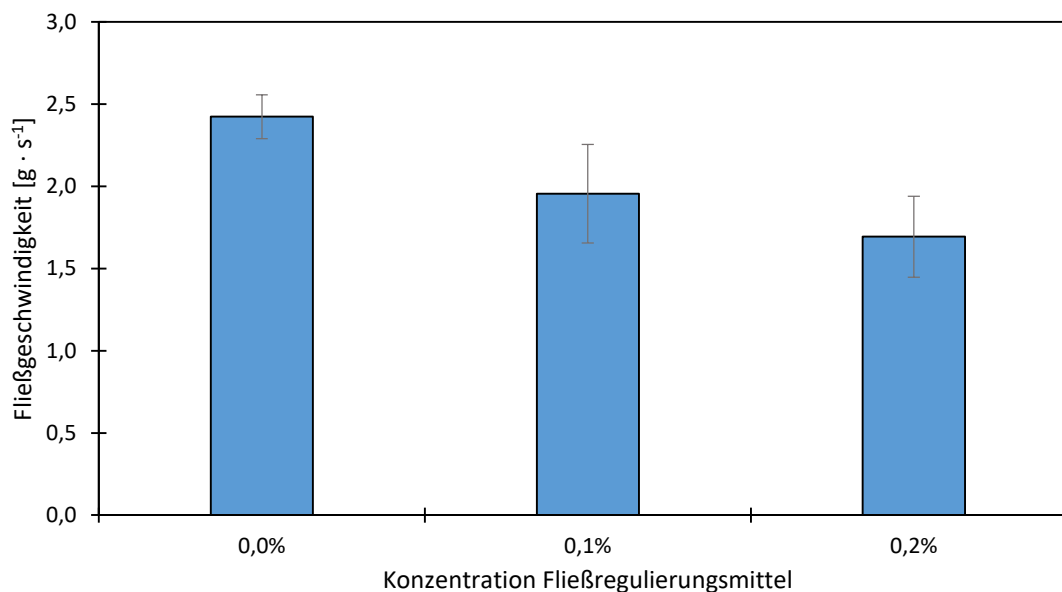
Weiterhin wurde das Verhalten des Pulvers bei Druck- und Stampfbewegungen durch die Bestimmung der Schütt- und Stampfdichten zur Ermittlung des HF und des CI überprüft (**Tabelle 27**). Rutin beladenen Pellets lieferten einen HF von  $1,18 \pm 0,01$  und einen CI von  $15,29 \pm 0,92$ . Beide Ergebnisse können gemäß des Pharm. Er. (Methoden 2.9.36) noch als gut bewertet werden.

**Tabelle 27:** Bestimmung des Hausner-Faktors und Carr-Index für Rutin beladene Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser/Saccharose.

Material	Hausner-Faktor	Carr-Index
Rutin beladene Pellets	$1,18 \pm 0,01$	$15,29 \pm 0,92$

Außerdem wurde als Untersuchungsmethode des Fließverhaltens der Schüttwinkel bestimmt. Bei diesem Versuch wurde ein Winkel von  $39,6 \pm 1,0^\circ$  ermittelt, der gemäß des Pharm. Eur. ein zufriedenstellendes Ergebnis darstellt.

Obwohl der HF, der CI und der Schüttwinkel auf ein gutes bis zufriedenstellendes Ergebnis hinweisen, wurde die Fließgeschwindigkeit überprüft. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 59** dargestellt.



**Abbildung 59:** Darstellung der Fließgeschwindigkeiten von Rutin beladenen Pellets mit verschiedenen Aerosil® 200 Konzentrationen.

Die Bestimmung der Fließgeschwindigkeit ergab für Rutin beladene Pellets einen Wert von  $2,4 \pm 0,1 \text{ g} \cdot \text{s}^{-1}$ . Um eine Verbesserung der Fließgeschwindigkeit zu erreichen werden heutzutage häufig Fließregulierungsmittel wie z.B. Aerosil® 200 in Konzentrationen von ungefähr 0,5 – 1,5 % eingesetzt. Mittels Aerosil® wird so die Kohäsion zwischen einzelnen Pulver- oder Granulatteilchen, sowie die Haftung mit dem Füllschuh bei der Tablettierung vermindert (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Weiterhin gleicht Aerosil® unebene Oberflächenbeschaffenheiten von Pulver und Granulaten aus und setzt auf diese als monopartikuläre Schicht, wodurch eine räumliche Trennung zwischen Pulver/Granulatkörnern stattfindet (Voigt *et al.*, 2010). Dies hat zur Folge, dass durch diesen auftretenden „Kugellagereffekt“ die nun glatten Oberflächen der Pulver/Granulatteilchen durch eine Rollbewegung der Teilchen eine geringere Reibung aufweisen und somit ein ideales Fließen und damit Dosieren bei der Tablettierung ermöglichen (Voigt *et al.*, 2010). Diesen Effekt beobachtet man insbesondere bei runden Pellets, da durch die



runde Form der Pellets eine geringere Kontaktfläche zwischen den einzelnen Pellets entsteht (Staniforth, 2002).

Um nun eine Verbesserung der Fließgeschwindigkeit zu erreichen, wurde eine Konzentrationsreihe mit Aerosil® 200 in jeweils 0,1 % Schritten bezogen auf das absolute Pelletgewicht angefertigt. Bereits ab einer Konzentration von 0,1 % Aerosil® 200 wurde eine signifikante Verschlechterung der Fließgeschwindigkeit auf  $2,0 \pm 0,3 \text{ g} \cdot \text{s}^{-1}$  festgestellt (p-Wert: 0,001;  $\alpha$ : 0,05; t-Test). Eine weitere Erhöhung der Konzentration auf 0,2 % lieferte wiederum eine Verschlechterung der Fließgeschwindigkeit. Zur weiteren Überprüfung wurden erneut der HF, der CI und der Schüttwinkel mit der 0,1 % Mischung bestimmt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 28** gezeigt.

**Tabelle 28:** Bestimmung des Hausner-Faktors und Carr-Index für Rutin beladene Pellets mit 0,1 % Aerosil® 200, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser/Saccharose.

Material	Hausner-Faktor	Carr-Index
Rutin beladene Pellets	$1,25 \pm 0,01$	$20,14 \pm 0,93$

Durch die Verwendung von 0,1 % Aerosil® 200 verschlechtert sich der HF auf  $1,25 \pm 0,01$  und der CI auf  $20,14 \pm 0,93$ , wodurch nur noch ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt wurde. Die Bestimmung des Schüttwinkels lieferte nur noch einen mäßig bewertbaren Messwert von  $41,2 \pm 0,4^\circ$  mit dem Hinweis, dass „der Pulverfluss zum Erliegen kommen könnte“ (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.36, 2014). Wahrscheinlich sank hierbei die Haftreibung der Aerosil®-Partikel an der Formulierung mit dem Resultat, dass die Rollreibung zunahm und schließlich das Fließverhalten sich verschlechterte (Bauer-Brandl *et al.*, 2012).

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass bereits durch die Verwendung von 0,1 % Aerosil® eine deutliche Verschlechterung im HF/CI, als auch im Schüttwinkel und der Fließgeschwindigkeit beobachtet wurde, weshalb für weitere Versuche kein zusätzliches Fließregulierungsmittel eingesetzt wurde.

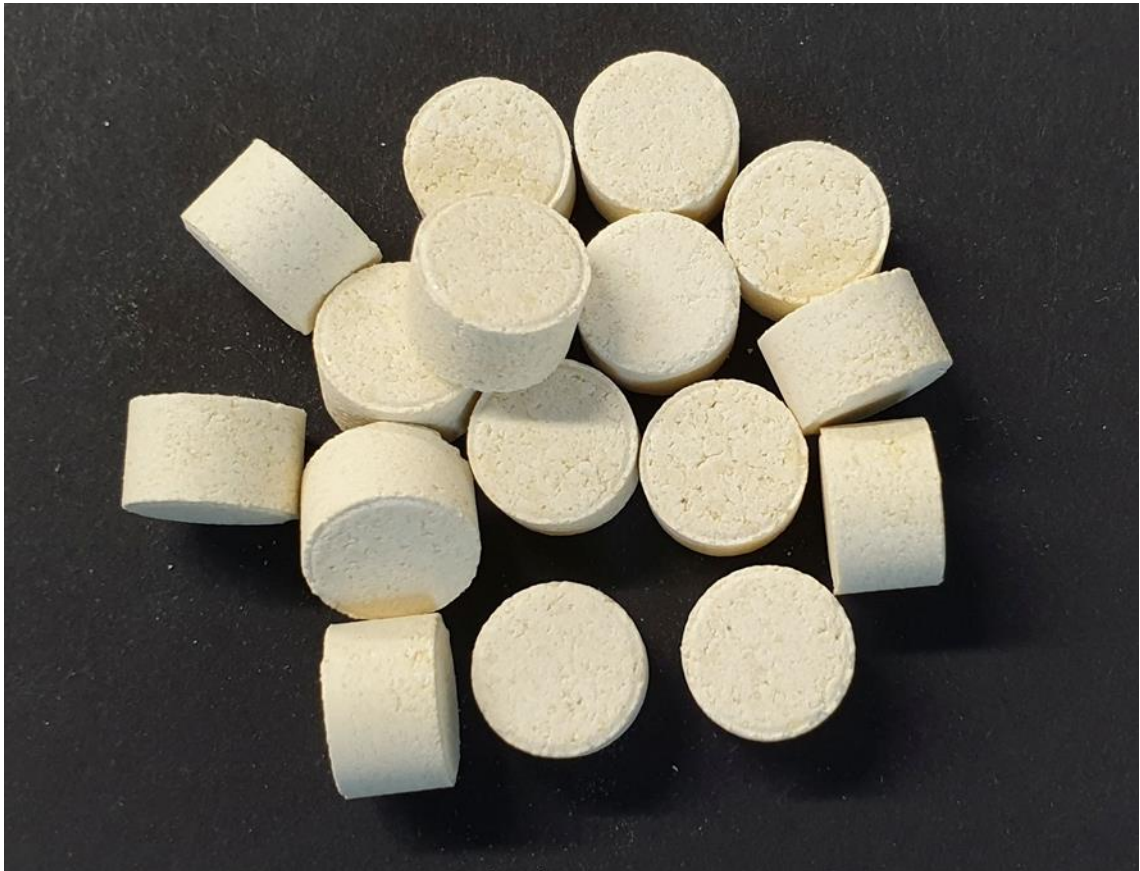
#### 4.4.5.4.2 Herstellung und Charakterisierung von Tabletten aus Rutin beladenen Pellets

Für die automatisierte Herstellung mit der Exzenterpresse wurden die wirkstoffbeladenen Pellets, wie bereits in Kapitel 4.4.5.2 beschrieben, aufgrund der geringen Schmiermittelwirkung mit 0,1 % Zinkstearat versetzt. Anschließend wurden die wirkstoffbeladenen Pellets in den



Füllschuh der Tablettenpresse gefüllt und die Stempelhöhen und das Füllvolumen so angepasst, dass Tabletten mit einer absoluten Wirkstoffmenge von 20 mg Rutin entstanden sind.

Es erfolgte eine automatisierte Herstellung von flachen, bi-facettierten Tabletten mit einer maximalen Presskraft von circa 30 kN. Die aus dem Herstellungsprozess erhaltenen Tabletten sind in **Abbildung 60** dargestellt.



**Abbildung 60:** Automatisierte Herstellung von flachen, bi-facettierten Tabletten aus optimierten Rutin beladenen Pellets mit der Tablettenpresse Korsch EK0.

Obwohl die eingesetzten Pellets eine deutlich geringere Größe aufwiesen (MW: 0,75 mm) im Vergleich zu den Pellets aus Kapitel 4.4.5.1 (MW: 3,1 mm), so unterschieden sich die hergestellten Tabletten makroskopisch nur wenig. Auch diese Tabletten wiesen eine matte Oberfläche auf mit einer jedoch etwas weniger porösen Struktur, verglichen zu den Tabletten in **Abbildung 51**. Die Verringerung der porösen Oberfläche lässt sich dabei vermutlich auf die kleinere eingesetzte Pelletgröße zurückführen. Für die Charakterisierung der Tabletten gemäß des Pharm. Eur. wurden Stichproben von Tabletten aus dem Herstellungsprozess genommen und

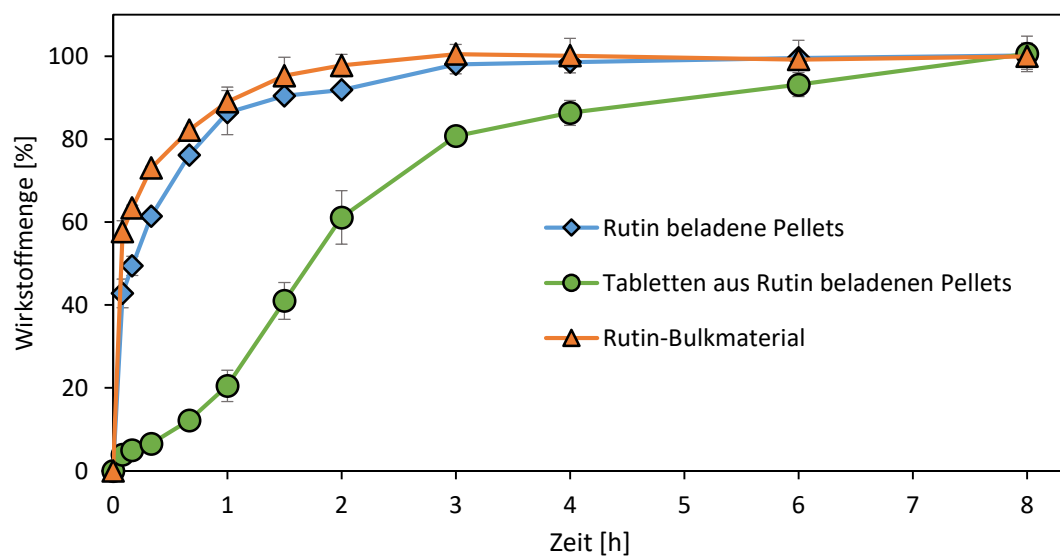
für weitere Versuche bereitgelegt. Die Ergebnisse der Prüfung gemäß des Pharm. Eur. sind in **Tabelle 29** gezeigt.

**Tabelle 29:** Charakterisierung von Tabletten aus Rutin beladenen Pellets gemäß den Testmethoden des Pharm. Eur.

Testmethode	Gleichförmigkeit der Masse [%]	Gleichförmigkeit des Gehalts [%]	Friabilität [%]	Bruchfestigkeit [N]	Zerfall [min]
Rutin-Tabletten aus Pellets	$2,8 \pm 1,6$	$100,0 \pm 4,8$ max.: 107,8	0,14	$113,5 \pm 17,6$ min.: 88,2; max.: 139,0	$14,4 \pm 3,6$

Alle Tabletten aus Rutin beladenen Pellets erfüllten die Anforderungen des Pharm. Eur. Dabei wiesen die Tabletten eine Gleichförmigkeit der Masse von  $2,8 \pm 1,6$  auf, was deutlich unterhalb der geforderten 5 % Grenze für Tabletten mit einem Durchschnittsgewicht über 500 mg lag. Nachdem die Tabletten auf die absolute Wirkstoffmenge von 20 mg Rutin angepasst wurden, war die Gleichförmigkeit des Gehalts bei  $100,0 \pm 4,8$  % mit einem maximalen Einzelgehalt von 107,8 %. Der Abrieb lag mit 0,14 % deutlich unterhalb der geforderten 1 %. Weiterhin betrug die Bruchfestigkeit durchschnittlich  $113,5 \pm 17,6$  N, wobei keine Tablette unter 88,2 N oder über 139,0 N lag.

Zur Überprüfung des Freisetzungspfilms von Tabletten aus Rutin beladenen Pellets wurde eine in-vitro-Wirkstofffreisetzung durchgeführt. Das Ergebnis ist in **Abbildung 61** dargestellt.



**Abbildung 61:** Freisetzungspfilm von Rutin beladenen Pellets, Tabletten aus Rutin beladenen Pellets, sowie Rutin-Bulkmaterial.

Wie bereits in Kapitel 4.4.5.2 beschrieben, war die Wirkstofffreisetzung von Tabletten aus Rutin beladenen Pellets gegenüber dem Rutin-Bulkmaterial deutlich verzögert. Obwohl die hier eingesetzten Pellets im Durchmesser deutlich kleiner waren (circa 750  $\mu\text{m}$ ), war die Wirkstofffreisetzung auch innerhalb dieser Datenreihe gegenüber Rutin beladenen Pellets und dem Rutin-Bulkmaterial deutlich verzögert. Erst nach circa 8 Stunden erreichten die Tabletten die maximale Wirkstoffmenge von 100 %. Die Wirkstofffreisetzung dieser „optimierten“ Tabletten gegenüber „nicht optimierten“ Tabletten, die aus größeren Pellets hergestellt wurden (Kapitel 4.4.5.2) zeigte, dass die „optimierten“ Tabletten noch eine weitaus verzögerte Freisetzung aufwiesen. Bereits nach einer Stunde zerfielen die „nicht optimierten“ Tabletten und setzten circa 35 % des Wirkstoffs frei, wohingegen die „optimierten“ Tabletten nach 1 Stunde erst 21 % freisetzen. Nach 2 Stunden lag die Wirkstofffreisetzung für Tabletten mit dem größeren Pelletdurchmesser bei 79 % und erreichten ihre maximale Wirkstoffkonzentration von 100 % nach circa 4 Stunden. Dazu wiesen Tabletten, hergestellt aus Pellets mit einem kleineren Durchmesser, nach 2 Stunden erst eine Wirkstofffreisetzung von 61 % und erst nach 8 Stunden erreichten diese die maximale Wirkstoffkonzentration von 100 %. Generell lässt sich feststellen, dass auch innerhalb dieser Datenreihen die eingearbeitete Saccharose für die verzögerte Freisetzung verantwortlich ist (vgl. Kapitel 4.4.5.2). Jedoch wurde auch deutlich, dass je kleiner der eingesetzte Pellet-Durchmesser war, umso verzögerter wurde die Wirkstofffreisetzung. Mit der Optimierung des Herstellungsprozesses ging man von der Vermutung aus, dass je kleiner die eingesetzten Pellets waren, umso schneller kann der Wirkstoff durch eine schnelle Auflösung von Saccharose aus den Poren der Pellets freigesetzt werden. Der gegenteilige Effekt durch die Datenreihen zeigt, dass die kleineren Pellets jedoch auch nach Zerfall der Arzneiform (ab circa 1 Stunde) den Wirkstoff nur sehr langsam freisetzen. Wohingegen Tabletten aus größeren Pellets ab circa 1 Stunde den Wirkstoff deutlich schneller freisetzen (vgl. **Abbildung 52** und **Abbildung 61**). Gründe könnte hierbei vermutlich in der Quellbarkeit und Porosität der Pellets zu finden sein. Je größer die Pellets dabei waren, umso mehr Cellulosefasern war in den Pellet verarbeitet, wodurch bei Kontakt mit dem Phosphatpuffer die Quellung vermutlich effizienter war und der Wirkstoff effektiver aus den Poren der Pellets freigesetzt wurde. Auch konnte durch die porösere Oberfläche der „nicht optimierten“ Tabletten vermutlich effizienter Wasser eindringen und so zu einem schnelleren Zerfall führen. Eine Abhängigkeit zwischen Zerfallszeit und Porosität wurde bereits schon in der Literatur beschrieben (Yassin *et al.*, 2015). Ein weiterer Grund könnte mit der Herstellung der Tabletten aus Pellets zusammenhängen. Zwar konnten beide Pelletgrößen durch die verbesserte plastische Verformung mithilfe von Saccharose zu Tabletten verarbeitet

werden, dennoch zeigte die Herstellung, dass vor allem kleine Pelletgrößen deutlich homogenere Tabletten mit einer glatten Oberfläche hervorrufen, wohingegen Tabletten aus größeren Pellets eine leicht porösere Oberfläche verursachen. Vermutlich durch die porösere Oberfläche kann vor allem Wasser besser in die Tablette eindringen und eine Quellung innerhalb der größeren Pellets verursachen, sodass diese nach vollständigem Zerfall den Wirkstoff besser aus den Poren freisetzen. Dagegen konnte Wasser bei Tabletten aus den kleineren Pellets deutlich schlechter in die Tablette eindringen, was dazu führte, dass die Tablette nur schichtweise aufquellen und den Wirkstoff daher auch langsamer freisetzen. Um diese Behauptung abschließend zu beweisen, sollten weitere Untersuchungen der Porosität der unterschiedlichen Pelletgrößen, sowie Tabletten mittels z.B. BET-Untersuchung und Quecksilberporosimetrie durchgeführt werden. Eine weitere Möglichkeit um diese These zu beweisen wäre die Herstellung von Tabletten aus Rutin beladenen Pellet-Pulver. Dabei könnten die Pellets durch eine Mahlung mittels Schwingmühle zu Pulver zerkleinert werden, was den Vorteil einer exakten, homogenen Dosierung mit sich bringen würde. Dass Pellets zu Pulver vermahlen werden können, wurde durch Versuchsreihen festgestellt (**Abbildung 62**). Die pharmazeutische Qualität von Tabletten aus Pulver wurde allerdings noch nicht getestet. Weiterhin gilt es zu überprüfen, ob diese eine verzögerte Wirkstofffreisetzung durch eine hohe Zerfallszeit aufzeigen.



**Abbildung 62:** Rutin beladene Pellets (links), sowie mit Schwingmühle zerkleinertes Rutin Pulver aus Pellets (rechts).

#### 4.4.6 Scale-up von Tabletten durch Zerkleinerung von smartFilms® zu Pulver

In Kapitel 4.4.1, 4.4.2 und 4.4.3 wurde erfolgreich die Herstellung von amorphen Rutin-Tabletten aus dem Papiermaterial Einwegwaschlappen aufgezeigt. Die hergestellten Tabletten erfüllten alle Anforderungen des Pharm. Eur. und der amorphe Zustand des schwerlöslichen Wirkstoffs Rutin innerhalb des Celluloseträgers wurde durch Röntgen-Pulverdiffraktometrie und DSC belegt. Durch den amorphen Zustand konnte eine Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit gegenüber dem Bulkmaterial nachgewiesen werden.

Da Tabletten aus Papier nicht einfach großtechnisch hergestellt werden können, wurde in Kapitel 4.4.5 bereits eine mögliche Optimierung des Herstellungsprozesses durch die Produktion von Pellets aufgezeigt. Innerhalb dieses Kapitels wurde zusätzlich eine weitere Methode getestet, mit dem Ziel - insbesondere beladenen smartFilms® sehr effektiv und ohne die Notwendigkeit die smartFilm® Beladung - zuerst auf die Pellets zu transferieren und danach in Tabletten überführen zu können. Der Transfer der smartFilm® Beladung auf die Pellets ist jedoch sehr zeitaufwendig und muss für jeden einzelnen Wirkstoff individuell durchgeführt und überprüft werden, da auch andere Lösungsmittel für die Herstellung von smartFilms® infrage kommen würden (siehe Kapitel 4.2). Zusätzlich kann aufgrund der feuchten Produktionsbedingungen während der Pellet-Produktion und der anschließenden Trocknung im Ofen, der amorphe Zustand des schwerlöslichen Wirkstoffs gegebenenfalls nicht mehr gewährleistet werden. Weiterhin ist die geringe Beladungsmenge von Rutin auf die Celluloseflocken im Wirbelschichter als kritisch zu sehen. Aus diesen Gründen wurde in diesem Kapitel versucht die wirkstoffbeladenen smartFilms® zunächst zu Pulver zu zerkleinern, welches anschließend direkt einer automatisierten Produktion der Tabletten zugeführt werden kann. Als weiterer Vorteil der „smartFilm®-Pulver“ Methode wurde auch angenommen, dass durch die Zerkleinerung von Papier eine vergrößerte Oberfläche entsteht, wodurch eine größere Kontaktfläche zwischen dem Freisetzungsmedium und den Pulverpartikeln geschaffen wird und es so vermutlich zu einer verbesserten Wirkstofffreisetzung aus den Cellulosefasern kommt (Khadka *et al.*, 2014).

Die Zerkleinerung der smartFilms® wurde mit einer Schwingmühle durchgeführt (**Abbildung 63**).



**Abbildung 63:** Schwingmühle für die Herstellung von Rutin smartFilm®-Pulver.

Die Herstellungsschritte sind in **Abbildung 64** zusammengefasst. Zunächst wurde wie bei den Versuchen zuvor der Einwegwaschlappen mit der Rutin-Methanollösung beladen. Nach Trocknung wurden durch Zerkleinerung in der Schwingmühle die trockenen smartFilms® zu Pulver verarbeitet. Dazu wurden zwei smartFilms® mit einer Schere zu 1 cm<sup>2</sup> großen Stücken vorzerkleinert und mithilfe einer Metallkugel im Mahlbecher für 10 Minuten bei 30 Hz zerkleinert. Das resultierende Pulver ist in **Abbildung 64** zu sehen. Um den Scale-Up Prozess abzuschließen, wurde das Pulver mithilfe der Exzenterpresse Korsch EKO zunächst manuell zur Tablette verpresst.



**Abbildung 64:** Scale-up Methode für die Herstellung von Rutin-Tabletten aus smartFilm®-Pulver.

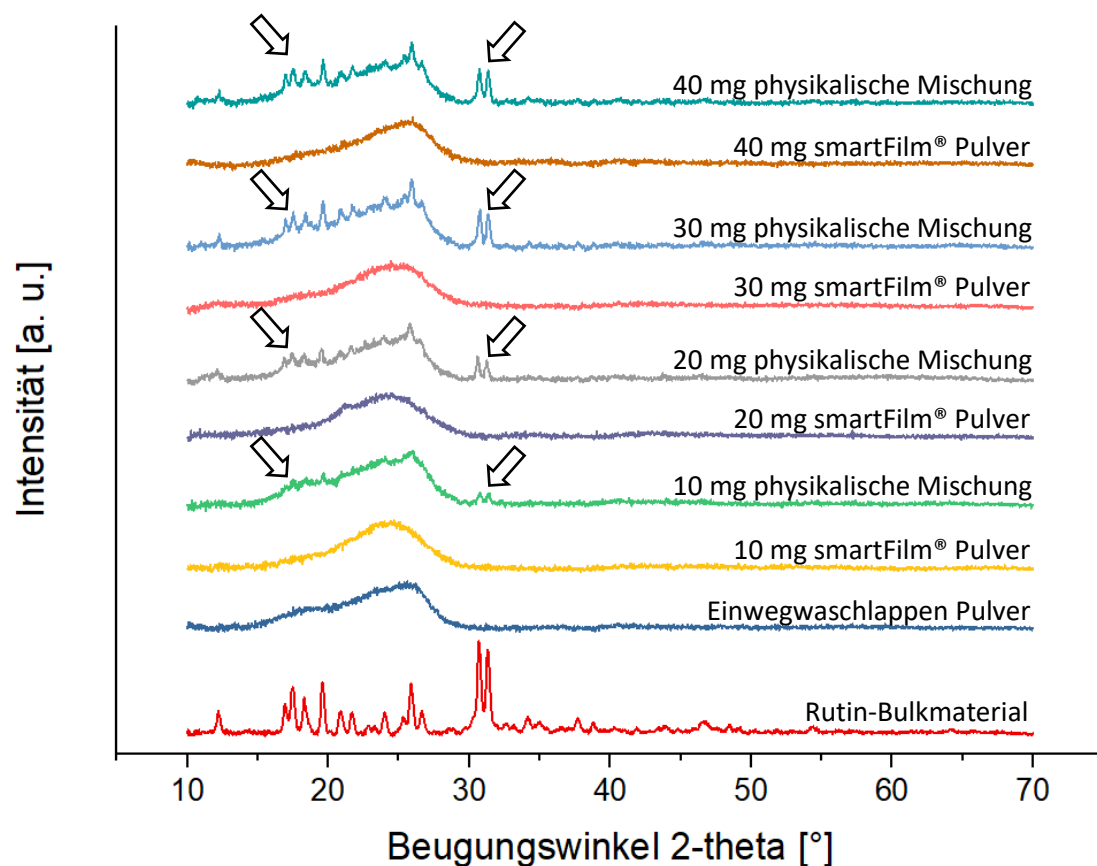
Da es sich bei dem Scale-Up Prozess um einen komplett neuen Produktionsprozess von Tabletten aus smartFilms® handelt, lassen sich die Ergebnisse aus der Kristallinitätsbestimmung (4.4.2), sowie aus der Herstellung und Charakterisierung von Rutin-Tabletten (4.4.3) nicht direkt übertragen. Aus diesem Grund wurden neue Kristallinitätsuntersuchungen des smartFilm®-Pulvers und der Rutin-Tabletten aus smartFilm®-Pulver durch Röntgen-Pulverdiffraktometrie und DSC durchgeführt und zusätzlich REM-Bilder aufgenommen. Außerdem wurde das Pulver



auf eine mögliche Eignung für die automatisierte Tablettierung mithilfe verschiedener Pulvercharakterisierungsmethoden untersucht und anschließend mit der Charakterisierung der Tabletten gemäß des Pharm. Eur. abgeschlossen.

#### 4.4.6.1 Kristallinitätsbestimmung von smartFilm®-Pulver

Durch die neue Scale-up Methode wurde Pulver aus smartFilms® mittels Schwingmühle hergestellt. Da sich bei Mahlprozessen auch die Kristallinität von Wirkstoffen stark verändern kann (Chamarthy *et al.*, 2008; Karmwar *et al.*, 2011), wurden erneut Beladungsreihen von Rutin erstellt. Diese wurden angefertigt, um diejenige absolute Wirkstoffkonzentration zu ermitteln, bei der der schwerlösliche Wirkstoff Rutin im amorphen Zustand innerhalb des Pulvers vorlag. Dazu wurden erneut die absoluten Beladungskonzentrationen von 10, 20, 30 und 40 mg Rutin/smartFilm® gewählt und daraus mit einer Rutin-Methanollösung in verschiedenen Beladungszyklen smartFilms® hergestellt. Nach der Trocknung wurden die resultierenden smartFilms® nach ihren absoluten Beladungskonzentrationen separiert. Anschließend erfolgte die Vermahlung mittels Schwingmühle. Dazu wurden insgesamt zwei smartFilms® pro absoluter Beladungskonzentration gemahlen. Das resultierende Pulver wurde mit einem Mörser und Pistill deagglomert und jede Beladungskonzentration in verschiedene Glasflaschen gefüllt. Für die Anfertigung der physikalischen Mischung wurde das Ausgangsmaterial Einwegwaschlappen mit der jeweiligen absoluten Wirkstoffmenge des Rutins (10 – 40 mg) versetzt und mittels Schwingmühle mit den gleichen Produktionsparametern wie zuvor vermahlen. Es zeigte sich, dass die Pulverisierung nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, da das Einwegwaschlappen-Rutin-Gemisch irreversibel am Mahlbecherrand verklebte. Eine Anpassung des Mahlprozesses durch Verlängerung der Mahldauer, Erhöhung und Erniedrigung der Schwingfrequenz brachte keine Verbesserung. Somit bestand keine Möglichkeit eine physikalische Mischung in der Schwingmühle herzustellen. Aus diesem Grund wurde als physikalische Mischung der gemahlene Einwegwaschlappen, mit dem Wirkstoffpulver Rutin gemischt und in der jeweiligen absoluten Beladungskonzentration (10 – 40 mg) verwendet. Die Ergebnisse der Röntgen-Pulverdiffraktometrie sind in **Abbildung 65** zu sehen.



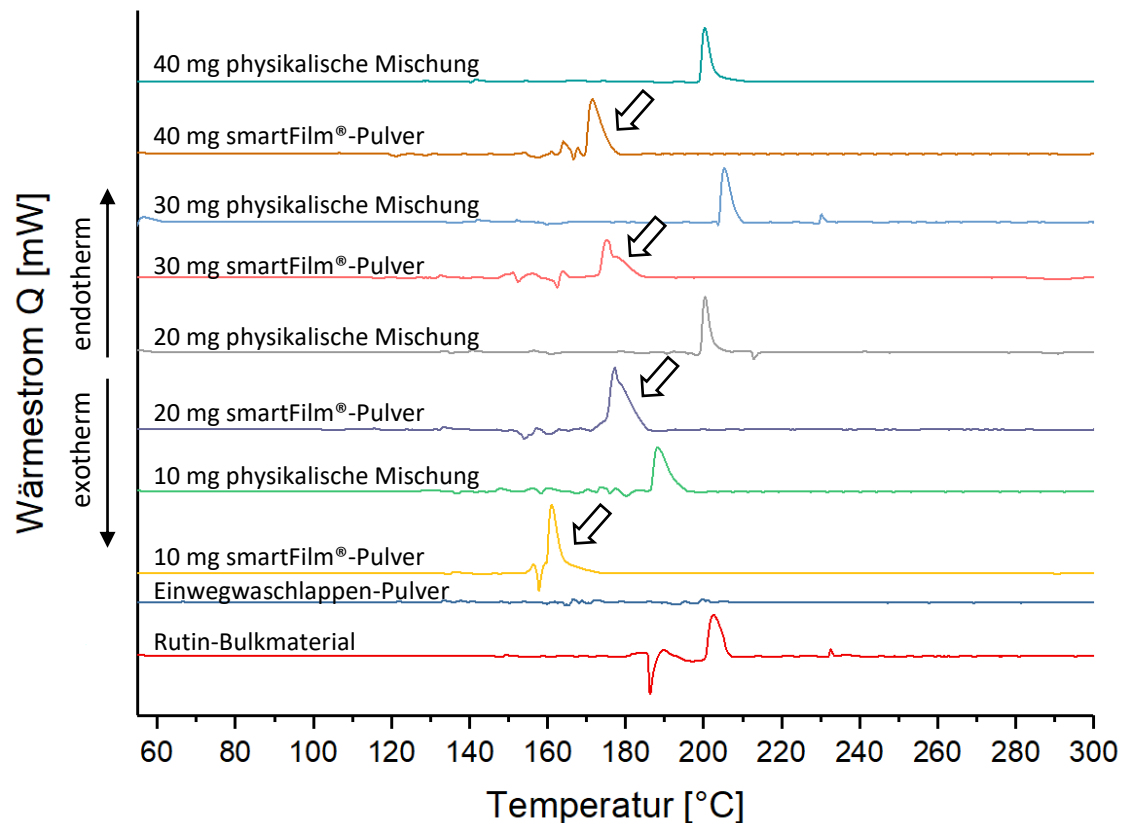
**Abbildung 65:** Darstellung der Röntgen-Pulverdiffraktogramme der verschiedenen Rutin-smartFilm®-Pulver (10 - 40 mg) im Vergleich zu ihrer jeweiligen physikalischen Mischung, sowie zum Einwegwaschlappen-Pulver und Rutin-Bulkmaterial.

Es wurden alle Konzentrationen des smartFilm®-Pulvers mit ihrer jeweiligen physikalischen Mischung, sowie des Einwegwaschlappen-Pulvers und des Rutin-Bulkmaterials vermessen. Die Mahlung mithilfe der Schwingmühle sorgte dafür, dass die Cellulose-Reflexe bei 17 – 20 ° und 25 – 28 ° nicht mehr in Form von zwei einzelnen Reflexe auftraten, sondern sich zu einem großen Reflex vereinigten. Außerdem konnte kein Cellulose-Reflex bei 40 ° detektiert werden. Begründen lässt sich dieses Verhalten durch die Behandlung der Cellulose-Proben mittels Schwingmühle. Dabei wurden die kristallinen Bereiche der Cellulose (17 – 20 °, 25 – 28 °, 40 °) durch die hohe Energiezufuhr der Mahlkugel vollständig zerstört und zu einem amorphen Halo, einem Reflex mit einer diffusen Streuung, und somit vollständig zu amorpher Cellulose umgelagert (Stubicar *et al.*, 1998; Schwabe, 2012a). Weiterhin unterschieden sich die einzelnen smartFilm®-Pulver-Konzentrationen nicht von dem gepulverten Einwegwaschlappen und wiesen keinen Reflex bei 32 ° (vgl. Rutin-Bulkmaterial) auf. Im Gegensatz dazu zeigten die zuvor hergestellten physikalischen Mischungen den typischen Rutin-Reflex und es wurden weitere



Reflexe zwischen 17 und 28 ° festgestellt. Der Vergleich zwischen dem smartFilm®-Pulver und der jeweiligen physikalischen Mischung lieferte somit den Beweis, dass das gemahlene smartFilm®-Pulver bis zu einer absoluten Wirkstoffkonzentration von 40 mg Rutin/smartFilm® keine kristallinen Bereiche aufwies und daher Rutin in allen getesteten Konzentrationen im amorphen Zustand vorlag.

Zur Überprüfung der Messungen wurden die Proben auch mit der DSC auf ihre Kristallinität untersucht. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 66** gezeigt.



**Abbildung 66:** Darstellung der Thermogramme der physikalischen Mischung im Vergleich zu den smartFilm®-Pulvern (jeweils in den Konzentrationen 10 - 40 mg), zum Einwegwaschlappen-Pulver und Rutin-Bulkmaterial.

Für alle untersuchten smartFilm®-Pulver und physikalischen Mischungen (jeweils 10 – 40 mg) wurde ein großer Peak im Thermogramm detektiert. Dieser endotherme Schmelzpeak wurde für 10 mg smartFilm®-Pulver bei 161 °C, für 20 mg bei 177 °C, für 30 mg bei 175 °C und für 40 mg bei 172 °C bestimmt. Darüber hinaus wurde kein Peak für das Einwegwaschlappen-Pulver detektiert. Interessanterweise wich der charakteristische Schmelzpeak des Rutins (Rutin-Bulk bei 202 °C)

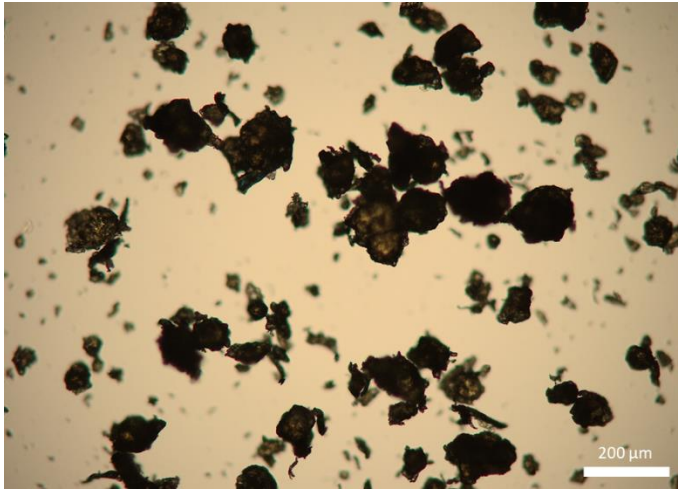
um knapp 30 °C von den untersuchten Pulverkonzentrationen ab. Im Gegensatz dazu waren fast alle Schmelzpeaks der physikalischen Mischungen 188 °C (10 mg), 200 °C (20 mg), 205 °C (30 mg) und bei 200 °C (40 mg) im ähnlichen Bereich wie der des Rutin-Bulkmaterials. Der Unterschied der Schmelztemperaturen lässt darauf schließen, dass es deutliche Änderung im Kristallisationsverhalten des Rutins gab. Dabei ist die Schmelzpunktveränderung ein starker Hinweis für das Vorhandensein amorpher Strukturen (Craye *et al.*, 2015). Aufgrund intramolekularer Veränderungen von van-der-Waals-Kräften und Wasserstoffbrückenbindungen wird nach der Beladung von smartFilms® die Auskristallisation des Wirkstoffs innerhalb der Celluloseporen gemäß der smartFilm®-Theorie unterdrückt (Lemke, 2017; Lemke *et al.*, 2017). Dies hat zur Folge, dass unregelmäßige Anordnungen der Atome mit sehr geringen Gitterenergien entstehen. Bei Wärmezufuhr können diese Strukturen leichter aufgebrochen werden, wodurch eine Schmelzpunktdepression gegenüber dem kristallinen Ausgangsmaterial beobachtet wird. Die Schmelzpunktdepression amorpher Strukturen wird als solches auch in der Literatur beschrieben (Hoei *et al.*, 1992; Knopp *et al.*, 2015)

Somit lässt sich zusammenfassen, dass mithilfe verschiedener Analyseverfahren wie Röntgen-Pulverdiffraktometrie und DSC die Abwesenheit kristalliner Bereiche zugunsten amorpher Strukturen bis zu einer absoluten Beladungskonzentration von 40 mg nachgewiesen werden konnte.

#### 4.4.6.2 Charakterisierung von smartFilm®-Pulvern

Das smartFilm®-Pulver mit einer absoluten Beladungskonzentration von 40 mg wurde hergestellt und mit verschiedenen Pulvercharakterisierungen wie mikroskopische Größe, Siebanalyse, Schütt/Stampfdichte, Schüttwinkel und Fließgeschwindigkeit untersucht. Es erfolgte eine Prüfung gemäß den Anforderungen des Pharm. Eur.

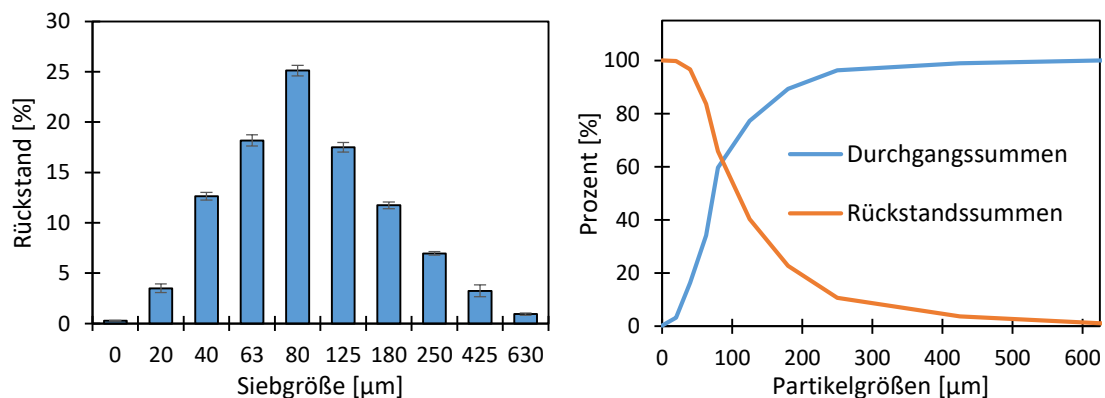
Die optische Mikroskopie lieferte einen mittleren Feret-Durchmesser von  $76 \pm 86 \mu\text{m}$ , wodurch eine inhomogene Partikelgrößenverteilung der smartFilm®-Pulvermischung gezeigt wurde (**Abbildung 67**).



**Abbildung 67:** Mikroskopische Analyse der Partikelgröße der Rutin smartFilm®-Pulvermischung.

Sowohl große Partikel, als auch kleine Partikelgrößen waren innerhalb der mikroskopischen Untersuchung zu sehen. Aus diesem Grund wurde eine Siebturmanalyse der Pulvermischung durchgeführt. Das Ergebnis ist in **Abbildung 68** dargestellt.

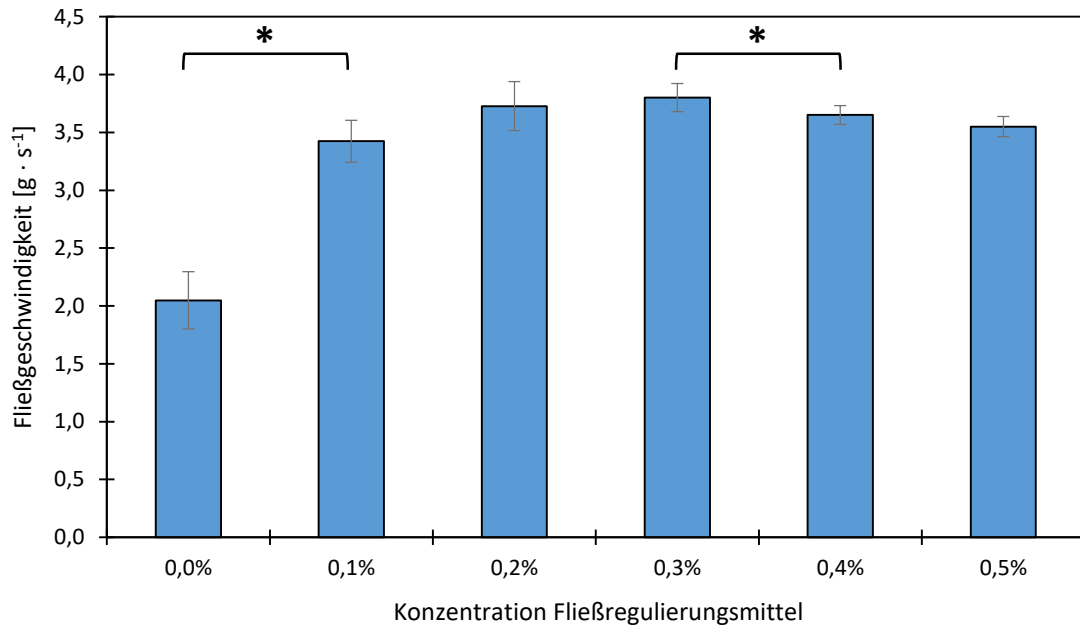
Es zeigte sich, dass auch bei der Siebanalyse eine breite Partikelgrößenverteilung von  $\leq 20 \mu\text{m}$  bis teilweise  $\geq 630 \mu\text{m}$  auftrat. Der prozentual größte Rückstand wurde mit 25,6 % bei der Siebgröße 80  $\mu\text{m}$  festgestellt. Die Auftragung von Durchgangs- und Rückstandssummen zur sogenannten Summenverteilungskurve lieferte einen Median von 86,5  $\mu\text{m}$ . Somit bestätigen die Ergebnisse der Siebanalyse die des mittleren Feret-Durchmessers der optischen Mikroskopie und ergeben einen mittleren Partikeldurchmesser für Rutin smartFilm®-Pulver von ungefähr 80  $\mu\text{m}$ .



**Abbildung 68:** Größenverteilung des smartFilm®-Pulvers (links), sowie der Summenverteilungskurven mit Durchgangs- und Rückstandssumme (rechts).

Um Aussagen über das Verhalten des Pulvers bei Druck- und Stampfbewegungen treffen zu können, wurde der HF und der CI über die Bestimmung der Schütt- und Stampfdichten bestimmt. Das smartFilm®-Pulver lieferte einen HF von  $1,34 \pm 0,01$  und einen CI von  $25,26 \pm 0,45$ . Beide Ergebnisse lassen sich gemäß des Pharm. Eur. als mäßig interpretieren (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.36, 2014). Als Untersuchungsmethode des Fließverhaltens wurde der Schüttwinkel bestimmt. Es zeigte sich, dass das smartFilm®-Pulver mit einem Winkel von  $30,7 \pm 1,0^\circ$  gemäß des Pharm. Eur. gute Ergebnisse erzielte (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.36, 2014). Begründen lassen sich diese Unterschiede des HF und des Schüttwinkels mit der Struktur des Pulvers. Da es sich bei dem Rutin-Pulver um gemörsertes Cellulosematerial handelt, könnten aufgrund der faserförmigen Strukturen des Pulvers hohe Kohäsionskräfte entstehen, die zu einem schlechten Fließverhalten führen würden. Des Weiteren kann aufgrund der inhomogenen Partikelgrößenverteilung auch ein schlechtes Fließverhalten resultieren. Dies zeigt sich vor allem bei Pulvermischungen, die auch einen hohen Anteil an kleinen Partikel enthalten. Kleinere Partikel haben aufgrund ihrer Größe auch mehr Kontaktpunkte und Kontaktflächen zueinander, wodurch mehr Reibung entsteht und somit die Fließfähigkeit abnimmt (Staniforth, 2002; Liu *et al.*, 2008). Im Gegensatz dazu besitzen z.B. Pellets mit einer Größe von 500  $\mu\text{m}$  eine gute Fließfähigkeit, da sie aufgrund ihrer sphärischen Form wenig Kontaktfläche bieten. Dieses Phänomen wird auch ausführlich in der Literatur am Beispiel von Lactose oder mikrokristalliner Cellulose beschrieben (Serwanis *et al.*, 1998; Ilić *et al.*, 2009). Weitere Einflüsse, die eine Auswirkung auf die Fließfähigkeit haben, wären z.B. die Restfeuchte und die Hygroskopizität (Amidon *et al.*, 1995a; Crouter *et al.*, 2014), die allerdings innerhalb dieser Versuche nicht untersucht wurden.

Um die Fließfähigkeit von Pulvern zu verbessern ist heutzutage der Einsatz von sogenannten Fließregulierungsmitteln, wie z.B. hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil®), Standard (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Für eine unbekannte Pulverformulierung muss daher erst eine Konzentrationsprüfung des eingesetzten Fließregulierungsmittels durchgeführt werden (Bauer-Brandl *et al.*, 2012). Dazu wurde durch Zusatz von Aerosil® 200 über eine Konzentrationsreihe von 0,1 – 0,5 % zum smartFilm®-Pulver dessen Fließgeschwindigkeit bestimmt. Die Konzentration, bei der die Fließgeschwindigkeit am höchsten war, wurde als Zielkonzentration in der Pulvermischung hinzugesetzt. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 69** zu sehen.



**Abbildung 69:** Darstellung der Fließgeschwindigkeiten von Rutin smartFilm®-Pulver mit verschiedenen Aerosil® 200 Konzentrationen.

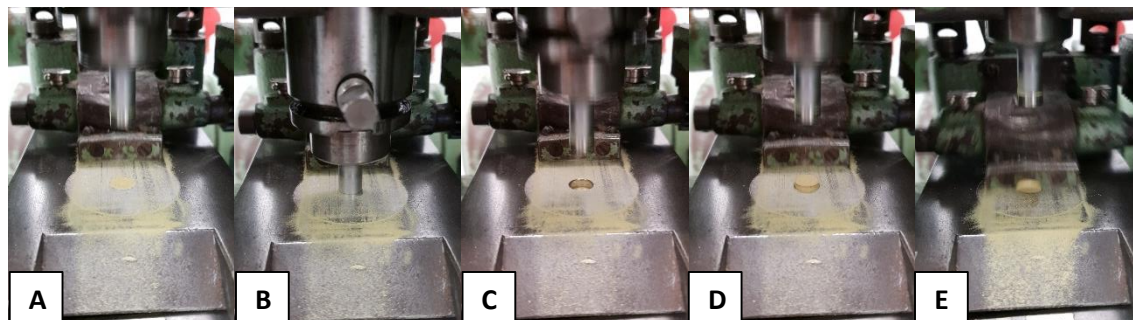
Bei dem unbehandelten smartFilm®-Pulver wurde lediglich eine Fließgeschwindigkeit von circa  $2,05 \text{ g} \cdot \text{s}^{-1}$  erreicht. Bei geringer Zugabe von 0,1 % Aerosil® erhöhte sich die Fließgeschwindigkeit signifikant auf  $3,42 \text{ g} \cdot \text{s}^{-1}$  (p-Wert:  $< 0,000$ ;  $\alpha$ : 0,05; Games-Howell Test). Ab einer Konzentration von 0,3 % Aerosil® erreichte die Mischung eine Fließgeschwindigkeit von  $3,80 \text{ g} \cdot \text{s}^{-1}$  und sank bei weiterer Zugabe zu 0,4 % signifikant auf  $3,65 \text{ g} \cdot \text{s}^{-1}$  ab (p-Wert:  $< 0,000$ ;  $\alpha$ : 0,05; Games-Howell Test). Die **Abbildung 69** zeigte daher deutlich, dass ein Zusatz von 0,3 % Aerosil® bezogen auf das absolute Gewicht des smartFilm®-Pulvers, optimal für eine ausreichend hohe Fließgeschwindigkeit ist. Daher wurden für alle weiteren Versuche alle smartFilm®-Pulver mit 0,3 % Aerosil® versetzt. Um herauszufinden, ob die verbesserte Formulierung auch positive Auswirkungen auf den HF/CI und auf den Schüttwinkel haben, wurden diese erneut bestimmt. Für den HF wurde eine Verbesserung auf  $1,25 \pm 0,02$  und für den CI auf  $19,84 \pm 1,37$  erzielt, wodurch gemäß des Pharm. Eur. ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht wurde (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.36, 2014). Die Untersuchung des Schüttwinkels ergab einen Wert von  $28,8 \pm 1,6^\circ$ , was gemäß des Pharm. Eur. ein ausgezeichnetes Ergebnis darstellt (Pharm. Eur. 8.0, Methode 2.9.36, 2014).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das smartFilm®-Pulver alle Prüfungen des Pharm. Eur. erfüllt. Die ideale Fließregulierungsmittelkonzentration des hochdispersen Siliciumdioxids, bezogen auf das absolute Gesamtgewicht des Pulvers, wurde dabei auf 0,3 % festgelegt.

#### 4.4.6.3 Herstellung und Charakterisierung von Rutin smartFilm®-Tabletten

Für die automatisierte Herstellung mit der Exzenterpresse wurde die fertig gemischte Formulierung in den Füllschuh der Tablettenpresse gefüllt, die Stempelhöhen wurden justiert, sowie das Füllvolumen eingestellt, um durch manuelle Rotation der Tablettenpressenwelle ein Tablettengewicht von ungefähr 240 mg, sowie eine Bruchfestigkeit von ungefähr 100 N zu ermöglichen. Es erfolgte eine Herstellung von flachen, bi-facettierten Tabletten mit einer maximalen Presskraft von circa 30 kN.

Der automatisierte Herstellungsprozess von Tabletten aus smartFilm®-Pulver mit den Einzelschritten der Verpressung ist in **Abbildung 70** und die daraus erhaltenen Tabletten sind in **Abbildung 71** dargestellt.



**Abbildung 70:** Darstellung der automatisierten Verpressung von Tabletten aus Rutin smartFilm®-Pulver. A: Füllen der Matrix mit Pulver aus dem Füllschuh, B: Zurückfahren des Füllschuhs und Verpressung durch den Oberstempel, C: Hochfahren des Oberstempels, D: Herausstoßen der Tablette durch den Unterstempel, E: Wegstoßen der Tablette durch den Füllschuh und erneute Befüllung

Die Tabletten weisen eine homogene, gleichmäßige Beschaffenheit auf und besitzen eine matt schimmernde Oberfläche. Für die Charakterisierung der Tabletten gemäß des Pharm. Eur. wurden Stichproben von Tabletten aus dem Herstellungsprozess genommen und für weitere Versuche bereitgelegt. Die Ergebnisse der Charakterisierung sind in **Tabelle 30** gezeigt.



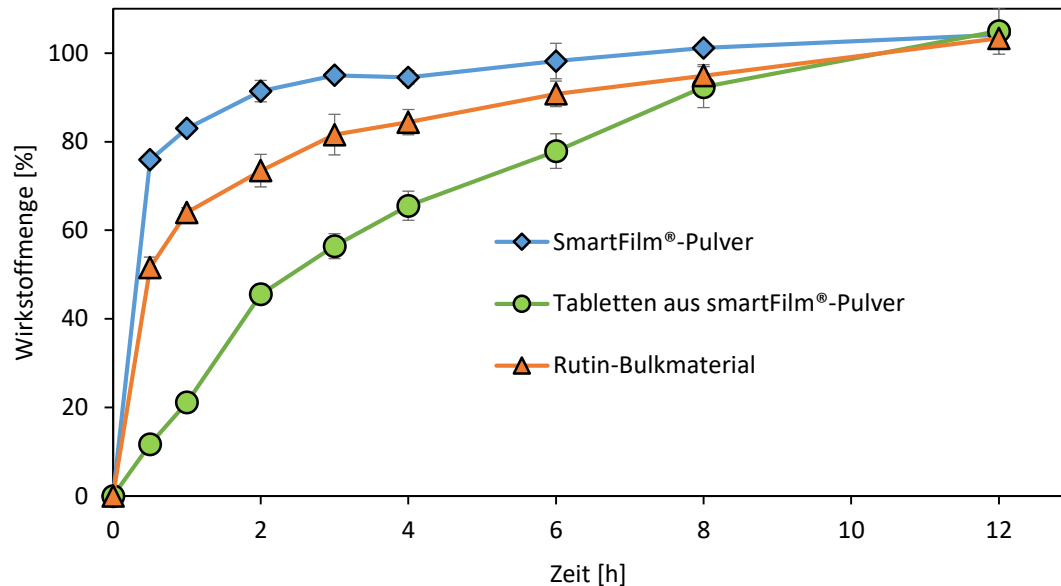
**Abbildung 71:** Automatisierte Herstellung von flachen, bi-facettierten Tabletten aus smartFilm®-Pulver mit der Tablettenpresse Korsch EK0.

Es zeigte sich, dass alle Rutin-Tabletten aus smartFilm®-Pulver die Anforderungen des Pharm. Eur. erfüllten. Die Tabletten wiesen eine Gleichförmigkeit der Masse von  $0,8 \pm 0,6$  % auf, was unterhalb der geforderten 7,5 % Grenze liegt. Die Gleichförmigkeit des Gehalts betrug  $100,0 \pm 4,5$  %. Keine der getesteten Tabletten lag außerhalb ihres mittleren Gehalts mit einem Konzentrationsbereich von  $85 \leq x \leq 115$  %. Es wurde ein Abrieb von 0,12 % gemessen, welcher deutlich unterhalb der geforderten 1 % war. Die Bruchfestigkeit betrug durchschnittlich  $111,0 \pm 7,0$  N, wobei keine Tablette unter 97,5 N oder über 118,6 N lag.

**Tabelle 30:** Charakterisierung von Rutin-Tabletten aus smartFilm®-Pulver gemäß den Testmethoden des Pharm. Eur.

Testmethode	Gleichförmigkeit der Masse [%]	Gleichförmigkeit des Gehalts [%]	Friabilität [%]	Bruchfestigkeit [N]	Zerfall [min]
Rutin-Tabletten aus smartFilms®	$0,8 \pm 0,6$	$100,0 \pm 4,5$ max.: 105,5	0,12	$111,0 \pm 7,0$ min.: 97,5; max.: 118,6	$5,8 \pm 2,5$

Zur Überprüfung des Freisetzungsprofils von Tabletten aus smartFilm®-Pulver wurde eine in-vitro-Wirkstofffreisetzung durchgeführt. Das Ergebnis ist in **Abbildung 72** dargestellt.



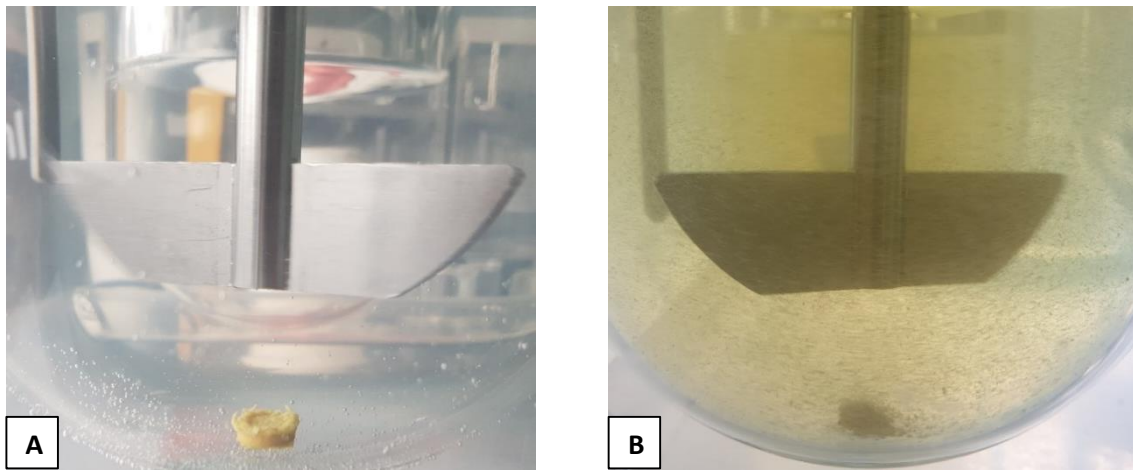
**Abbildung 72:** Freisetzungsprofile von smartFilm®-Pulver, Tabletten aus smartFilm®-Pulver und Rutin-Bulkmaterial.

Es zeigte sich, dass die Freisetzung von Rutin smartFilm®-Tabletten gegenüber dem Rutin-Bulkmaterial deutlich verzögert war und hierbei eine anfänglich gesteigerte Freisetzungsgeschwindigkeit auftritt. So wurde für smartFilm®-Tabletten nach 30 min erst circa 12 % an Rutin freigesetzt, wohingegen das Bulkmaterial bereits 52% und das smartFilm®-Pulver 76 % freigesetzte. Nach 8 h lagen jedoch das Rutin-Bulkmaterial und die Tabletten aus smartFilm®-Pulver bei einer ungefähren absoluten Wirkstofffreisetzung von circa 90 % und es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p$ -Wert: 0,342;  $\alpha$ : 0,05;  $t$ -Test). Die zeitliche Verzögerung wurde dabei durch den Zerfall der Tablette bestimmt. Dabei musste zunächst die Tablette aus smartFilm®-Pulver komplett durchquellen (**Abbildung 73 A**), ehe sie durch die Scherbewegung der Paddelapparatur zerfallen konnte (**Abbildung 73 B**).

Mögliche Gründe für die unzureichende Wirkstofffreisetzung sind vielfältig. So könnte z.B. ein unzureichender Zerfall, sowie eine starke Affinität des Wirkstoffs Rutin in den Celluloseporen zu der verzögerten Wirkstofffreisetzung beitragen. Es wurde zwar in **Tabelle 30** aufgezeigt, dass die Rutin smartFilm®-Tabletten eine schnelle Zerfallszeit besaßen (5,8 min), während der in-vitro Wirkstofffreisetzung wurde jedoch beobachtet, dass die Tabletten erst nach ungefähr 30 min vollständig zerfielen. Aufgrund der geringeren Scherkräfte wurde der Zerfall der Darreichungsform innerhalb der Freisetzungsapparatur gegenüber dem Zerfall im Zerfallszeittester somit deutlich verlangsamt, was die Verzögerungen der Wirkstofffreisetzung



mit dem Bulkmaterial wahrscheinlich erklärt (**Abbildung 73 A**). Dies wird vor allem durch die schnellere Wirkstofffreisetzung des Rutin smartFilm®-Pulvers deutlich.



**Abbildung 73:** In-vitro Wirkstofffreisetzung der Rutin Tablette aus smartFilm®-Pulver nach A: 5 min und B: 2 h.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Tabletten aus smartFilms® gegenüber Tabletten aus smartFilm®-Pulver (Kapitel 4.4.3) eine deutlich schnellere Wirkstofffreisetzung aufweisen (vgl. **Abbildung 40**). Tabletten aus smartFilms® setzten bereits nach 10 min 80 % ihrer Wirkstoffmenge frei, wohingegen Tabletten aus smartFilm®-Pulver erst nach ungefähr 6 h 80 % an Rutin freisetzten. Wahrscheinlich wiesen jene Tabletten, bedingt durch die noch vorhandenen Kapillarkräfte des intakten Papierträgers von Rutin smartFilm®-Tabletten, eine ausreichende Quellbarkeit auf, die es ermöglichte, den Wirkstoff schnell aus den Celluloseporen freizusetzen. Im Gegensatz dazu wurde wahrscheinlich durch die Mahlung mittels Schwingmühle und Verpressung zur Tablette die Kapillarkräfte des smartFilm®-Pulvers erniedrigt, womit die Tablette den Wirkstoff erst deutlich verzögert freisetzte.

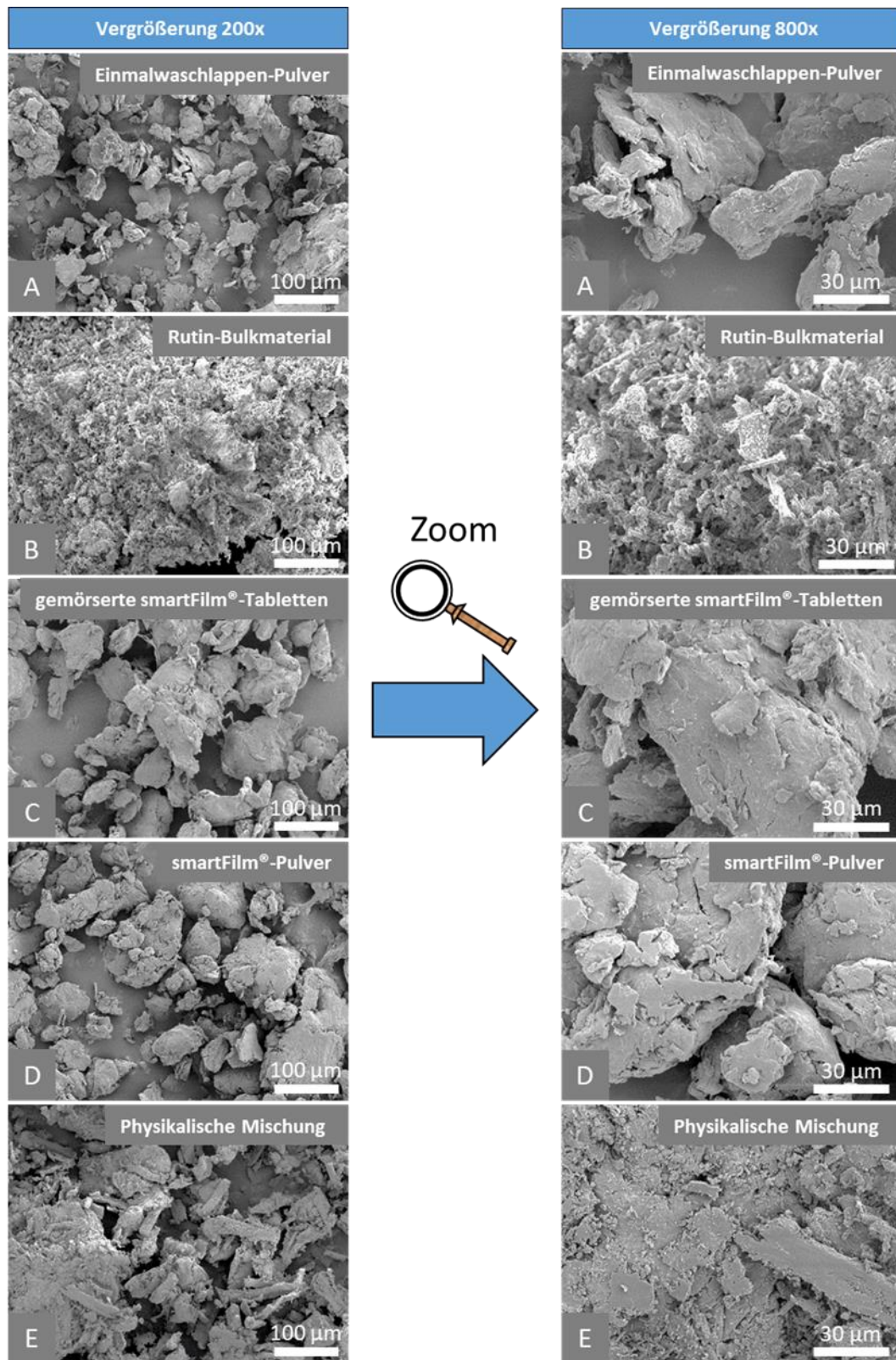
Um einen schnellen Zerfall der Tabletten und somit eine schnelle Abgabe des Wirkstoffs aus dem Pulver zu gewährleisten, wurde geschlussfolgert, dass der Einsatz von zusätzlichen Zerfallsbeschleunigern bzw. Sprengmitteln bei der Produktion von Tabletten aus smartFilm®-Pulver unerlässlich ist. Mögliche Beispiele wären hier die Anwendung von verschiedenen Cellulose-Derivaten z.B. Hydroxypropylmethylcellulose oder von Stärke-Derivaten z.B. Natriumcarboxymethylstärke (Bauer-Brandl *et al.*, 2012; Riekes *et al.*, 2014).

Somit lässt sich zusammenfassen, dass sowohl das smartFilm®-Pulver als auch die daraus resultierenden Rutin-Tabletten erfolgreich hergestellt werden können und alle Anforderungen des Pharm. Eur. erfüllen. Um eine möglichst schnelle Wirkstofffreisetzung zu ermöglichen, könnte der Zusatz eines Sprengmittels die Wirkstofffreisetzung beschleunigen.

#### 4.4.6.4 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung von Rutin-Tabletten

Zur Untersuchung der Oberflächen von smartFilm®-Pulvern und -Tabletten nach dem Mahlprozess wurden REM-Untersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 74** mit 200-facher und 800-facher Vergrößerung dargestellt.

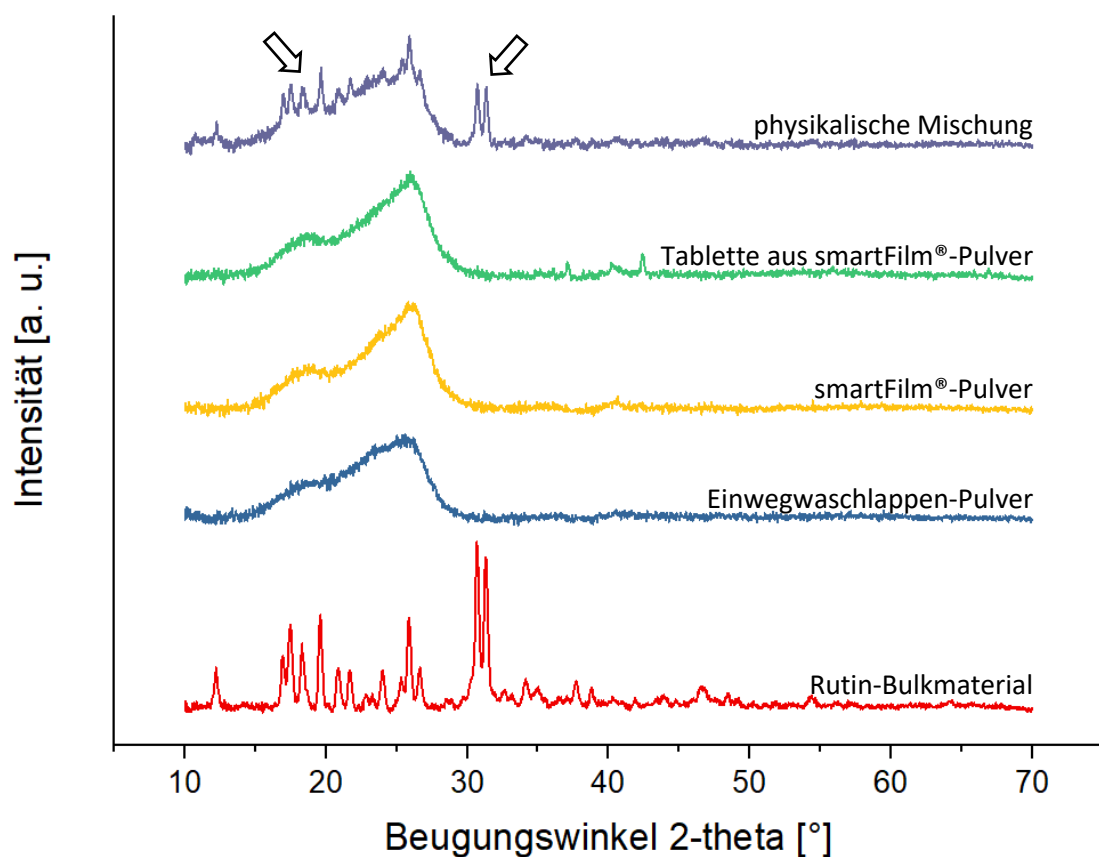
Sowohl für gemörserte Rutin-Tabletten, als auch für Rutin smartFilm®-Pulver (**Abbildung 74 C, D**) wurde eine glatte Oberfläche nachgewiesen, die nur wenig von der Oberfläche der Papiergrundlage Einwegwaschlappen zu unterscheiden ist (**Abbildung 74 A**). Im Vergleich zu einem herkömmlichen, nicht gemahlenen Rutin-smartFilm® wurde durch die Verwendung der Schwingmühle die Faserstruktur von Cellulose vollständig zerstört und es entstand feines Rutin smartFilm®-Pulver mit einer durchschnittlichen Größe von circa 76 µm. Die Zerkleinerung der smartFilms® mittels Schwingmühle, sowie die Tablettierung des smartFilm®-Pulvers hat somit nur geringe Auswirkungen auf die Kristallinität des Wirkstoffs, der weiterhin amorph in den Celluloseporen der Papiermatrix stabilisiert bleibt und nicht auskristallisiert. Im Gegensatz dazu wies die physikalische Mischung (**Abbildung 74 E**) bei stärkerer Vergrößerung (800-fache Vergrößerung) Rutin-Kristalle auf, die fein auf der Oberfläche des zerkleinerten Einwegwaschlappens verteilt waren.



**Abbildung 74:** REM-Abbildungen des Einwegwaschlappen-Pulvers (A), im Vergleich zu Rutin-Bulkmaterial (B), gemörserten smartFilm®-Tabletten (C), smartFilm®-Pulver (D) und der physikalische Mischung (E).

#### 4.4.6.5 Kristallinitätsbestimmung von Rutin smartFilm®-Tabletten

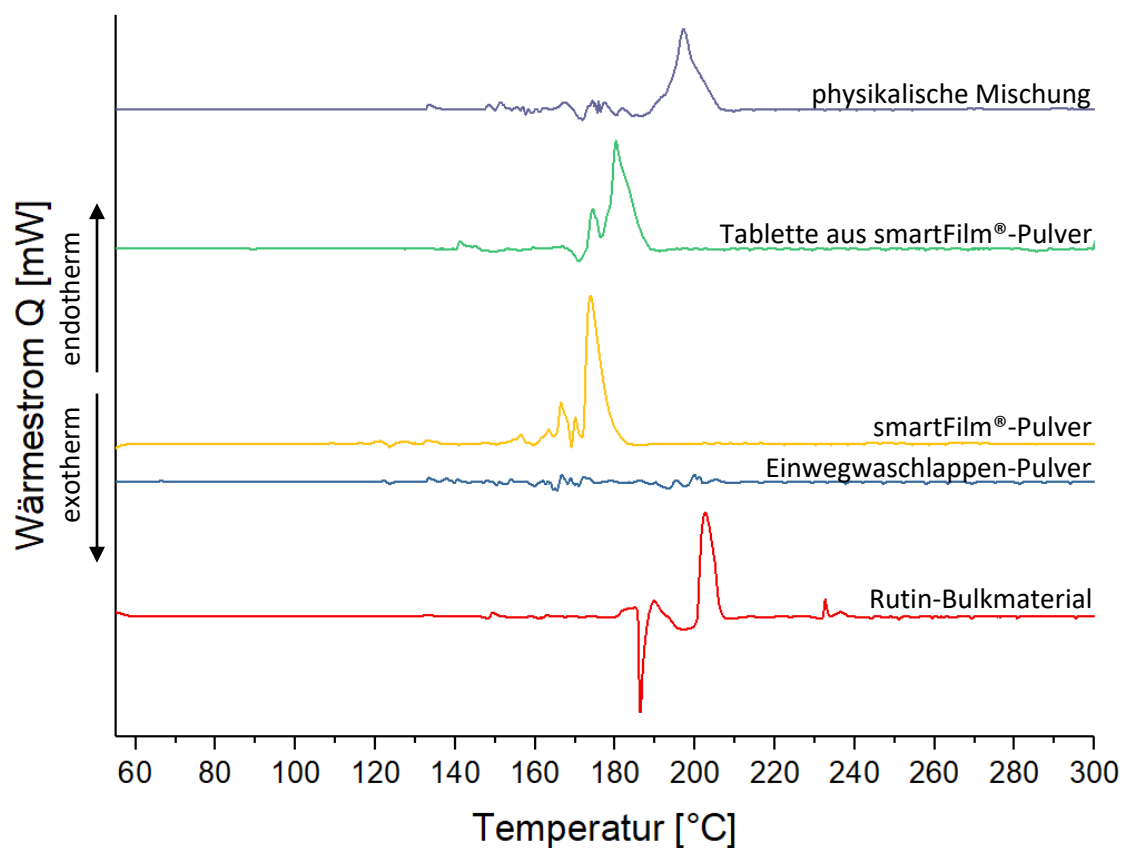
Zur Überprüfung des kristallinen Verhaltens von Rutin während der Vermahlung zu Pulver und der automatisierten Tablettierung zu Rutin smartFilm®-Tabletten, wurde die Kristallinität mittels Röntgen-Pulverdiffraktometer und DSC bestimmt. Die Untersuchung wurde durchgeführt, da sowohl während der Vermahlung, als auch während der Verpressung, hohe Energien mit hohen Temperaturen auftreten können, die wiederum das amorphe Verhalten des Wirkstoffs stark beeinflussen würden. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 75** dargestellt.



**Abbildung 75:** Darstellung der Röntgen-Pulverdiffraktogramme der physikalischen Mischung im Vergleich zur Tablette aus smartFilm®-Pulver, smartFilm®-Pulver, Einwegwaschlappen-Pulver und dem Rutin-Bulkmaterial.

Die Untersuchung zeigte keine deutliche Veränderung des kristallinen Verhaltens nach der Mahlung zu Pulver und der Herstellung zur Tablette. Wie bereits in **Abbildung 65** dargestellt, vereinigten sich beide Cellulose-Reflexe zu einem Reflex zwischen 18 und 28 °. Zudem weist die physikalische Mischung typische Reflexe des Rutin-Bulks bei 17 – 25 ° und bei 32 ° auf (**Abbildung 75**, durch Pfeile gekennzeichnet). Sowohl für die Tablette, als auch für das Pulver wurden

innerhalb ihres Diffraktogramms keine signifikanten Rutin-Reflexe festgestellt. Das Diffraktogramm beider Proben gleicht somit dem des Pulvers aus Einwegwaschlappen. Dies lässt den Schluss zu, dass sowohl nach der Vermahlung zu Pulver, als auch nach dem Herstellungsprozess zur Tablette, der Wirkstoff keine kristallinen Bereiche aufwies und der amorphe Zustand erhalten blieb. Zur Bestätigung der Ergebnisse aus der Röntgen-Pulverdiffraktometrie wurde eine DSC-Bestimmung der Proben durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 76** dargestellt.



**Abbildung 76:** Darstellung der Thermogramme der physikalischen Mischung, sowie der Tablette aus smartFilm®-Pulver, smartFilm®-Pulver, Einwegwaschlappen-Pulver und dem Rutin-Bulkmaterial.

Für die physikalische Mischung von Rutin-Pulver mit mikrokristalliner Cellulose konnte ein Peak bei 197 °C nachgewiesen werden. Dieser typische Rutin-Peak wurde im Rutin-Bulkmaterial bei circa 202 °C detektiert. Die Referenzprobe des Einwegwaschlappen-Pulvers wies keinen signifikanten Peak innerhalb des Thermogramms auf. Im Gegensatz dazu zeigte sowohl die Tablette aus smartFilm®-Pulver, als auch das smartFilm® Pulver eine deutliche Peakverschiebung. Der Peak des Pulvers lag bei 174 °C, der Peak der Tablette bei 180 °C. Dies

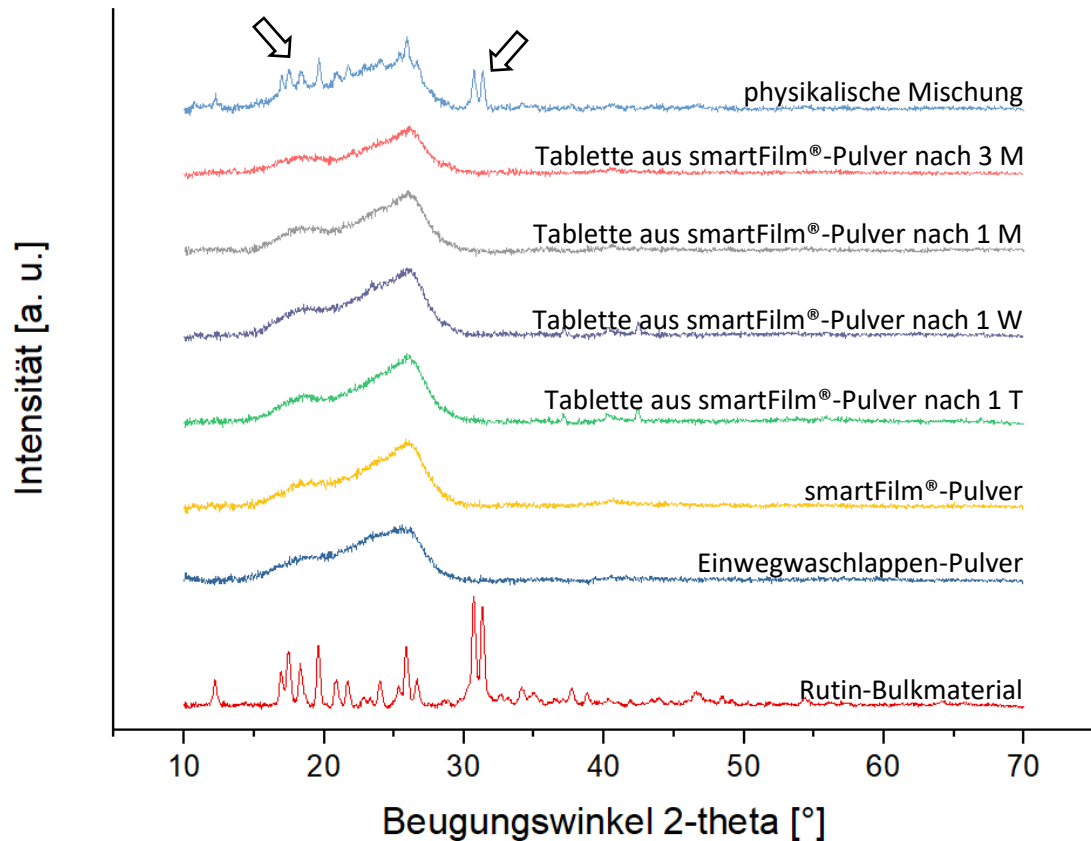
stellt somit einen Unterschied zur physikalischen Mischung von circa 20 – 25 °C dar. Diese beobachtete Schmelzpunktveränderung ist ein starker Hinweis für das Vorhandensein von amorphen Strukturen (Craye *et al.*, 2015). Aufgrund intramolekularer Veränderungen von van-der-Waals-Kräften und Wasserstoffbrückenbindungen wird nach der Beladung von smartFilms® die Auskristallisation des Wirkstoffs innerhalb der Celluloseporen gemäß der smartFilm®-Theorie unterdrückt (Lemke, 2017; Lemke *et al.*, 2017). Dies hat zur Folge, dass unregelmäßige Anordnungen der Atome mit sehr geringen Gitterenergien entstehen. Bei Wärmezufuhr können dabei diese amorphen Strukturen durch Energie leichter aufgebrochen werden und weisen so einen niedrigeren Schmelzpunkt gegenüber dem kristallinen Ausgangsmaterial auf. Wie bereits in der Literatur beschrieben, weisen amorphe Systeme aufgrund der vorhandenen, geringen Gitterenergie eine Schmelzpunktdepression auf (Hoei *et al.*, 1992; Craye *et al.*, 2015; Knopp *et al.*, 2015).

Zur Überprüfung der kinetischen Stabilität des amorphen Wirkstoffs wurde eine Stabilitätsuntersuchung durchgeführt. Amorphe Systeme weisen aufgrund ihrer hohen freien Energie und ihrer molekularen Mobilität eine starke Tendenz zur Rekristallisation auf (Hancock *et al.*, 1994). Daher ist es umso wichtiger solche Systeme vor Temperaturschwankungen und Kristallkeimen zu schützen (Hilfiker *et al.*, 2019). Auch sind solche Systeme aufgrund ihrer hohen Hygroskopizität anfällig für Feuchtigkeit (Hancock *et al.*, 1993; Ghorab *et al.*, 2014). Da Wasser eine sehr niedrige Glasübergangstemperatur besitzt (-138 °C) kann es bei Vermischung mit amorphen Systemen, deren Glasübergangstemperatur nahe der Raumtemperatur liegt, die Tendenz zur Rekristallisation deutlich steigern (Greco *et al.*, 2010; Edueng *et al.*, 2017). Zur Bestimmung der kinetischen Stabilität wurden Rutin-Tabletten aus smartFilm®-Pulver nach einem Tag, einer Woche, einem Monat und drei Monate mittels Röntgen-Pulverdiffraktometrie untersucht. Die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung sind in **Abbildung 77** dargestellt.

Alle getesteten Stabilitätsproben (nach einem Tag, einer Woche, einem Monat und drei Monate) wiesen keinen signifikanten Rutin-Reflex, sowohl bei 17- 28 ° als auch bei 32 ° auf. Daraus lässt sich schließen, dass der Wirkstoff Rutin innerhalb der Tablette im amorphen Zustand vorlag. Obwohl die Tabletten lediglich bei einer Raumtemperatur von circa 20 °C und einer Luftfeuchtigkeit von circa 20 % in einem Falcon gelagert wurden, war keine Rekristallisationsneigung des Wirkstoffs in den Tabletten zu beobachten. Aufgrund der amorphen Stabilisierung des Wirkstoffs innerhalb der Cellulosepore wurde somit die



Kristallisationsneigung stark herabgesetzt. Es konnte bereits eine Konservierung des amorphen Zustands von smartFilm® bis zu 18 Monate nachweisen werden (Lemke, 2017).



**Abbildung 77:** Darstellung der Röntgen-Pulverdiffraktogramme der physikalischen Mischung im Vergleich zur Tabletten aus smartFilm®-Pulver (nach drei Monate (3 M), einem Monat (1 M), einer Woche (1 W), einem Tag (1 T)), smartFilm®-Pulver, Einwegwaschlappen Pulver und dem Rutin-Bulkmaterial.

Somit lässt sich schlussfolgern, dass die *proof of concept*-Studie durch Herstellung von Rutin-Tabletten mittels Schwingmühle erfolgreich durchgeführt wurde. Dabei wurde das entstehende Pulver aus smartFilms® durch eine automatisierte Herstellung mittels Exzenterpresse zu Tabletten verpresst. Sowohl Pulver, als auch Tabletten erfüllten alle Anforderungen des Pharm. Eur. Während der in-vitro Wirkstofffreisetzung zeigte sich jedoch, dass Tabletten aus smartFilm®-Pulver eine deutlich langsamere Wirkstofffreisetzung gegenüber Rutin smartFilm®-Pulver aufwiesen. Eine verbesserte Löslichkeit gegenüber dem Rutin-Bulkmaterial wurde aus diesen Datenreihen nicht aufgezeigt. Die Zerkleinerung von Rutin smartFilms® zu Rutin smartFilm®-Pulver bzw. die anschließende Verpressung zur Tablette sorgte innerhalb der in-vitro-Wirkstofffreisetzung für eine Erhöhung der Zerfallszeit. Ein möglicher Lösungsansatz wäre hier

der Zusatz eines Sprengmittels, damit Tabletten aus smartFilm®-Pulver schneller zerfallen und so den Wirkstoff effizienter freisetzen können. Die Ergebnisse der Kristallinitätsuntersuchung mittels Röntgen-Pulverdiffraktometer und DSC zeigten, dass Tabletten aus smartFilms® bis zu einer absoluten Beladungskonzentration von 20 mg amorph stabilisiert wurden. Die Zerkleinerung der smartFilms® mittels Schwingmühle sorgte sogar dafür, dass die Amorphizität bis zu einer absoluten Beladungskonzentration von 40 mg gegeben war. Daher stellte die Scale-up Methode der Zerkleinerung von smartFilms® zu smartFilm®-Pulver mit anschließender Verpressung zur Tablette eine mögliche Herstellungsmethode einer zukünftigen Großproduktion von wirkstoffbeladenen smartFilms® dar.



## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Tabletten aus Papier als orale Darreichungsform für smartFilms® aus herkömmlichen Papiersorten erstmalig hergestellt und charakterisiert. Unter der Zielsetzung die optimal geeignete Papiergrundlage für die Produktion der Tabletten zu ermitteln, wurden diese systematisch auf ihre pharmazeutische Qualität gemäß des Pharm. Eur. und auf ihre Eignung Wirkstoffe amorph zu stabilisieren untersucht. Um eine großtechnische Produktion von Tabletten aus Papier zu gewährleisten, wurden Pellets und Pulver aus Papier hergestellt und auf ihre Eignung einen schwerlöslichen Wirkstoff amorph zu stabilisieren innerhalb einer *proof of concept* Studie untersucht.

Im ersten Teil der Arbeit wurden Tabletten aus sechs verschiedenen Papiersorten mit einer Exzenterpresse hergestellt und mit den Anforderungen des Pharm. Eur. hinsichtlich Gleichförmigkeit der Masse, Friabilität, Bruchfestigkeit und Zerfall auf Konformität überprüft. Anschließend wurden die Papierträger mit dem Modellwirkstoff Coffein beladen, zu Tabletten verpresst und ihre Eigenschaften erneut überprüft und verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass alle Prüfungen gemäß des Pharm. Eur. sowohl für nicht beladene, als auch für wirkstoffbeladene Tabletten erfüllt waren, jedoch signifikante Unterschiede in der Freisetzung von wirkstoffhaltigen Tabletten festgestellt wurden. Dabei stellte sich heraus, dass Tabletten aus dem Papiermaterial Einwegwaschlappen eine schnellere Freisetzung besaßen als Tabletten aus Kaffeefiltern. Zudem wurde ein signifikanter Unterschied in den Bruchfestigkeiten beider Papiermaterialien gefunden. Daher wurde vermutet, dass auch die Härte der Tabletten einen entscheidenden Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung von Tabletten aus Papier hat. Dazu wurden Coffein beladene Tabletten aus Taschentuch mit unterschiedlichen Pressdrücken hergestellt, woraus auch unterschiedliche Bruchfestigkeiten resultierten. Es wurde deren Wirkstofffreisetzung erneut kontrolliert, und es zeigte sich, dass Tabletten, die mit einem niedrigen Druck und einer Bruchfestigkeit nahe 80 N hergestellt wurden, eine deutlich schnellere Wirkstofffreisetzung aufwiesen, als Tabletten, die eine Bruchfestigkeit von ungefähr 170 oder 276 N besaßen.

Obwohl die Ergebnisse der pharmazeutischen Qualität vielversprechend waren, konnte eine orale Applikation der Tabletten aus Papier, aufgrund sehr schnellen und intensiven Quellens nach Kontakt mit wässrigen Medien, nicht ermöglicht werden. Aus diesem Grund wurden im nächsten Schritt der Arbeit wirkstoffhaltige Tabletten mit dem Aminoalkylmethacrylat-

Copolymer Eudragit® E PO überzogen. Der Überzug sorgte dabei für eine Volumenzunahme von circa 8 %. Die anschließend durchgeführte Zerfallsprüfung belegte den verzögerten Zerfall Eudragit®-überzogener Tabletten gegenüber nicht überzogenen Tabletten und bestätigte so die Möglichkeit einer oralen Applikation von überzogenen Tabletten aus Papier.

Da Tabletten aus Papier bis zu diesem Zeitpunkt nur manuell durch Befüllung der Matrize einer Exzenterpresse hergestellt werden konnten, wurde im zweiten Teil der Arbeit eine mögliche Scale-up Methode durch die Produktion von Pellets aus Papier untersucht. Dazu wurde die Papiergrundlage Taschentuch durch Trocken- und Nasszerkleinerung mit dem Bindemittel Wasser zu Cellulosefasern zerkleinert und diese auf ein Kunststoffsieb im Universalschüttler überführt. Durch gleichmäßige Rotation des Schüttlers und durch kontinuierliches Besprühen mit Wasser agglomerierten die Cellulosefasern und wurden zu Pellets ausgerundet. Nach Trocknung im Ofen wurden die Pellets auf ihre Eignung hin mit den Anforderungen des Pharm. Eur. überprüft. Mithilfe mikroskopischer Untersuchungen und analytischem Sieben wurde eine breite Partikelgrößenverteilung der Pellets mit einer Hauptverteilung zwischen 2,0 – 2,8 mm festgestellt. Die Bestimmung des HF und des CI lieferte exzellente Messergebnisse von 1,14 und circa 12,0. Zur Überprüfung der Machbarkeit einer großtechnischen Tablettenherstellung wurden resultierende Pellets in unterschiedliche Größenklassen fraktioniert und deren Tablettierbarkeit durch eine manuelle und automatisierte Produktion getestet. Aufgrund der hohen Elastizität, verbunden mit einem geringen Gewicht der Pellets, wurden diese bei der automatisierten Produktion leicht aus der Matrize der Exzenterpresse ausgeworfen. Eine Überprüfung der Tabletten gemäß des Pharm. Eur. lieferte nur unzureichende Ergebnisse. Um die Elastizität der Pellets zu verringern und die Plastizität, sowie das Gewicht der Pellets zu steigern, wurde der Hilfsstoff Saccharose in den Pelletivorgang eingeführt. Nach Optimierung der Herstellungsparameter wurden Pellets mithilfe des Bindemittels Saccharose/Wasser hergestellt. Die Charakterisierung der Pellets lieferte eine größere Partikelgrößenverteilung mit einem vergrößerten mittleren Durchmesser. Um nun die verbesserte Tablettierbarkeit der Pellets zu überprüfen, wurden erneut Tabletten aus Pellets manuell, sowie automatisiert hergestellt und erneut gemäß des Pharm. Eur. charakterisiert. Schließlich konnte gezeigt werden, dass in diesem Fall die automatisiert hergestellten Tabletten aus Taschentuch alle Anforderungen des Pharm. Eur. erfüllen.

Im nächsten Abschnitt wurde nun untersucht, welche der 6 getesteten Papiersorten aus Kapitel 4.1 die geeignetste Grundlage in der Herstellung von Tabletten aus Papier ist. Dazu

wurden mittels BET-Untersuchungen die jeweiligen Papiersorten auf ihre BET-spezifische Oberfläche, ihr Gesamtporenvolumen und ihren mittleren Porendurchmesser überprüft. Es stellte sich heraus, dass die Papiergrundlage Einwegwaschlappen signifikante Unterschiede in einer hohen BET-spezifischen Oberfläche, einem erhöhten Gesamtporenvolumen und einem geringen mittleren Porendurchmesser, im Vergleich zu den anderen getesteten Papiergrundlagen, aufwies. Im nächsten Schritt wurden mit der absoluten Beladungskonzentration von 60 mg Coffein REM-Bilder aufgenommen und die Stabilisierung des Wirkstoffs innerhalb der Celluloseporen der verschiedenen Papiersorten miteinander untersucht. In verschiedenen Papiersorten konnte durch ein spinnennetzartiges Verhalten des Wirkstoffs Coffein eine amorphe Stabilisierung gezeigt werden. Diese Stabilisierung war besonders bei den Grundlagen Taschentuch und Einwegwaschlappen zu beobachten. Um die amorphe Stabilisierung bei unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen zu simulieren, wurden Wirkstoffbeladungsreihen mit einer relativen Beladungskonzentration von 2,9 %, 7,0 %, 13,0 %, 18,4 % und 23,1 % angefertigt und die Kristallinität mittels Röntgen-Pulverdiffraktometrie bestimmt. Es wurde deutlich, dass die Papiergrundlage Einwegwaschlappen, sowohl bei einer niedrigen Beladungskonzentration, als auch bei einer hohen Beladungskonzentration, einen hohen Anteil Wirkstoff effektiv im amorphen Zustand stabilisieren kann. Innerhalb der Untersuchungsmethoden wurde insbesondere die Porosität als Faktor einer effektiven Verteilung und Stabilisierung eines Wirkstoffs durch die Papiergrundlagen festgestellt. Eine hohe Porosität ist dabei von einer ausreichend hohen BET-spezifischen Oberfläche, einem kleinen, mittleren Porendurchmesser und einem geringen Gesamtporenvolumen abhängig. Vermutlich kann der Wirkstoff durch eine hohe Porosität verstärkt Wasserstoffbrückenbindungen, sowie Wechselwirkungen zu hydrophilen Cellulosebestandteilen aufbauen mit dem Resultat einer amorphen Stabilisierung innerhalb der Cellulosepore. Die hierbei auftretende amorphe Stabilisierung wurde bei geringen und bei hohen Beladungsmengen durch die Untersuchung im Röntgen-Pulverdiffraktometer, als auch durch REM-Untersuchungen insbesondere bei der Papiergrundlage Einwegwaschlappen festgestellt. Dies lässt den Schluss zu, dass höchstwahrscheinlich Papiergrundlagen mit einer hohen Porosität und gleichzeitig kleiner Porengröße auch zu einer effektiveren, amorphen Stabilisierung eines Wirkstoffes in den Celluloseporen führen.

Den Ergebnissen folgte im vierten Abschnitt eine *proof of concept*-Studie durch die Wirkstoffbeladung mit dem BCS Klasse II Modellwirkstoff Rutin und anschließender Pelletierung

und Herstellung von Tabletten. Die hergestellten Tabletten erfüllten alle Anforderungen des Pharm. Eur. und es konnte höchstwahrscheinlich eine amorphe Stabilisierung durch die Untersuchung mittels Röntgen-Pulverdiffraktometer und DSC festgestellt werden. Anschließend wurde der Herstellungsprozess optimiert, indem der Ausrundungsschritt durch einen weiteren Zerkleinerungsschritt mittels Messermühle ersetzt wurde. Die Siebturmanalyse lieferte hierbei einen verkleinerten Median der Pellets von circa 740 µm. Um die Fließgeschwindigkeit der Pellets zu erhöhen, wurde das Fließregulierungsmittel Aerosil® 200 hinzugesetzt, was jedoch die Fließgeschwindigkeit, den Schüttwinkel, sowie den HF und CI verschlechterte. Daraus resultierend wurden die Tabletten ohne Zusatz von Aerosil® automatisiert mittels Exzenterpresse hergestellt und bei der Prüfung gemäß des Pharm. Eur. erfüllten alle Tabletten die Anforderungen. Die anschließend durchgeführte in-vitro Untersuchung stellte jedoch eine Verzögerung der Wirkstofffreisetzung durch einen verlangsamten Zerfall der Tabletten fest.

Eine weitere Scale-up Methode wurde durch den Einsatz und der Beladung des Einwegwaschlappens mit dem Modellwirkstoff Rutin durchgeführt. Sowohl die REM-Bilder, als auch die Kristallinitätsbestimmung mittels Röntgen-Pulverdiffraktometrie und DSC, bestätigten den amorphen Zustand des schwerlöslichen Wirkstoffs Rutin innerhalb des Papierträgers. Anschließend hergestellte Tabletten bestätigten die Anforderungen für Tablettencharakterisierungen gemäß des Pharm. Eur. Innerhalb der in-vitro Wirkstofffreisetzung wurde eine 10-fach schnellere Wirkstofffreisetzung gegenüber dem Rutin-Bulkmaterial festgestellt. Der amorphe Zustand innerhalb der komprimierten Tabletten wurde erneut durch Röntgen-Pulverdiffraktometrie und DSC bestätigt. Da Tabletten aus Papier nicht einfach großtechnisch hergestellt werden könnten, wurde durch die Herstellung von Pellets ein möglicher optimierter Herstellungsprozess aufgezeigt. Allerdings ist eine Produktion von Pellets als mögliche Scale-up Methode sehr aufwendig, da die smartFilm®-Produktion auf die Pelletierung transferiert werden müsste. Dies ist zeitaufwendig und müsste für jeden einzelnen Wirkstoff individuell durchgeführt und überprüft werden, da für jeden Wirkstoff auch andere Lösungsmittel infrage kommen könnten und überprüft werden müssten. Weiterhin ist die Wirkstoffbeladung im Wirbelschichter noch ineffizient und führt derzeit noch zu einem hohen Wirkstoffverlust. Außerdem könnte wahrscheinlich aufgrund der sehr feuchten Produktionsbedingungen während der Pelletherstellung der amorphe Zustand nicht gesichert werden und eine mögliche Auskristallisation des Wirkstoffs auftreten. Aus diesen Gründen wurde entschieden eine Zerkleinerung mit 40 mg Rutin beladenen smartFilms® zu Pulver mittels Schwingmühle

vorzunehmen. Die hergestellten Pulvermischungen wurden auf ihre Größe mittels mikroskopischer Untersuchung und Siebturm überprüft. Dabei wurde ein mittlerer Durchmesser der Pulverpartikel von circa 80 µm festgestellt. Um die Fließgeschwindigkeit des Pulvers zu erhöhen wurden durch Zusatz von 0,3 % des Fließregulierungsmittels Aerosil® 200 eine signifikante Fließgeschwindigkeitsverbesserung festgestellt. Das optimierte Pulver wurde danach automatisiert mittels Exzenterpresse zu Tabletten verpresst. Die hergestellten Tabletten erfüllten alle Anforderungen des Pharm. Eur. Während der Wirkstofffreisetzung zeigte sich jedoch auch hier ein verzögerter Zerfall der Rutin-Tabletten und dadurch eine verzögerte Auflösung des Wirkstoffs, weshalb der Zusatz eines Sprengmittels als mögliche Lösung empfohlen wurde. Die anschließend durchgeführte Kristallinitätsbestimmung mittels Röntgen-Pulverdiffraktometrie und DSC bestätigte das amorphe Verhalten des Rutins innerhalb des smartFilm®-Pulvers, sowie innerhalb der darin erhaltenen Tabletten nach automatisierter Herstellung. Obwohl es durch mechanisch hohe Beladungen zu hohen Energieeinträgen und Temperaturen während der Pulver- und Tablettenherstellung kommt, konnte der amorphe Zustand von Rutin innerhalb des Papiers erhalten werden. Eine Stabilitätsüberprüfung der Tabletten mittels Röntgen-Pulverdiffraktometrie konnte eine Konservierung des amorphen Zustands für mindestens drei Monate belegen.

## 6 Summary

In this work, tablets made from paper were first produced and characterized as an oral dosage form for smartFilms® out of conventional types of paper. For the determination of the optimal paper basis for the tablet production, tablets were systematically examined for their pharmaceutical quality according to the Pharm. Eur. and their ability to amorphously stabilize drugs. In order to ensure the large-scale production of tablets made from paper, both pellets and paper powders were prepared and their suitability to amorphously stabilize a poorly soluble active substance was investigated in a proof of concept study.

In the first part of the study, tablets of six different types of paper were produced with a single punch tablet press and tested for conformity with the requirements of the Pharm. Eur. for mass uniformity, friability, resistance to crushing and disintegration. Subsequently, the paper carriers were loaded with the model active caffeine, compressed into tablets and their properties were rechecked and compared. It could be shown that both non-loaded and drug-loaded tablets met all tests according to the Pharm. Eur. However, significant differences in the release of active-containing tablets were found. It turned out that tablets from disposable washing cloth paper had a faster release than tablets from coffee filters. In addition, a significant difference in the resistance to crushing of both paper materials was found. As a result, it has been suggested that the hardness of the tablets also has a significant impact on drug release from paper tablets. For this purpose, caffeine-loaded tablets were made of handkerchief with different compressing pressures, resulting in different breaking strengths. It was found that tablets made with a low pressure and a resistance to crushing close to 80 N had a much faster release of the active than tablets having a resistance to crushing of about 170 or 276 N.

Although the results of the pharmaceutical quality were promising, oral application of tablets made from paper was not possible, due to the very rapid and intense swelling upon contact with aqueous media. For this reason, the next step was coating. Tablets containing the active ingredient were coated with the aminoalkyl methacrylate copolymer Eudragit® E PO. The coating caused a volume increase of about 8 %. Subsequently, the disintegration test demonstrated the delayed disintegration of Eudragit®-coated tablets over uncoated tablets, thus confirming the possibility of oral application of coated tablets made from paper.

Since tablets made from paper could only be made manually by filling the matrix of a single punch tablet press. The second part of the work investigated a possible scale-up method by producing paper pellets. For this purpose, the paper handkerchief was milled by dry and wet milling with water as binder into cellulose fibers. Then the fibers were transferred onto a plastic sieve on a universal shaker. By uniform rotation of the jar and by continuous spraying with water, the cellulose fibers agglomerated and were smoothed to pellets. After drying in the oven, the pellets were checked according to the requirements of the Pharm. Eur. Microscopic investigations and sieving analysis revealed a broad particle size distribution of the pellets with a main distribution between 2.0 and 2.8 mm. The determination of the HF and the CI gave excellent results of 1.14 and about 12.0. To check the feasibility of a large-scale tablet production, resulting pellets were fractionated into different size classes and their ability to produce tablets was tested by a manual and automated production. Due to the high elasticity, combined with a low weight of the pellets, the pellets were easily ejected from the matrix of the single punch tablet press during automated production. In order to reduce the elasticity of the pellets, increase the plasticity and the weight of the pellets, the excipient sucrose was introduced into the pelleting process. After optimization of the production parameters, pellets were produced using the binder sucrose/water. The characterization of the pellets provided a larger particle size distribution with an increased mean diameter. In order to check the improvements, pellets were again produced manually and automated. Finished tablets were again characterized according to Pharm. Eur. Finally, it could be shown that in this case the automatically produced tablets from handkerchief fulfill all requirements of the Pharm. Eur.

The next section examined which of the 6 tested types of paper from chapter 4.1 is the most appropriate basis in the production of tablets made from paper. For this purpose, the papers were tested for their BET-specific surface area, their total pore volume and their mean pore diameter using BET studies, respectively. The disposable washing cloth paper was found to have significant differences in high BET-specific surface area, increased total pore volume and small mean pore diameter compared to the other types of paper tested. In the next step, SEM images were taken with the absolute loading concentration of 60 mg caffeine. The stabilization of the active within the cellulose pores of the different types of paper were investigated. In various types of paper an amorphous stabilization could be shown by a spider-web-like behavior of the active caffeine. This stabilization was especially noticeable in both handkerchief- and disposable washing cloth paper. To simulate amorphous stabilization at different drug concentrations, drug

loading series were prepared with a relative loading concentration of 2.9 %, 7.0 %, 13.0 %, 18.4 % and 23.1 %. The crystallinity was determined by X-ray powder diffraction. The study has shown that especially disposable washing cloth paper can effectively stabilize a huge amount of active in the amorphous state at a low and high loading concentration. In particular, porosity was found to be a factor in the effective distribution and stabilization of an active ingredient through the paper types. A high porosity is dependent on a sufficiently high BET specific surface, a small mean pore diameter and a small total pore volume. Presumably, the active ingredient can build up hydrogen bonds, as well as interactions to hydrophilic cellulose constituents by a high porosity with the result of an amorphous stabilization within the cellulose pore. The occurring amorphous stabilization was found at low and at high loading levels when was investigated using the X-ray powder diffractometer, as well as by SEM studies, especially in disposable washing cloth paper. This suggests that most likely paper bases with high porosity and small pore size will also result in more effective, amorphous stabilization of an active ingredient in the cellulose pores.

The results were followed in the fourth section by a proof of concept study through drug loading with the BCS Class II model Rutin followed by pelleting and tablet production. The tablets produced met all the requirements of the Pharm. Eur. and amorphous stabilization by X-ray powder diffractometer and DSC examination was most likely to be detected. Subsequently, the manufacturing process was optimized by replacing the smoothing step with a further comminution step using a knife mill. The sieving tower revealed a reduced median of the pellets of about 740  $\mu\text{m}$ . In order to increase the flow rate of the pellets, Aerosil® 200 was added as a glidants, but this caused deterioration in flow rate, angle of repose, and addition to the HF and Cl. As a result, the tablets were prepared automatically without the addition of Aerosil® by means of the single punch tablet press and when tested according to Pharm. Eur. all tablets met the requirements. However, the subsequent in-vitro study found a delay in drug release due to slower disintegration of the tablets.

Another scale-up method was performed by using the disposable washing cloth and loading it with the modifying agent rutin. Both the SEM images and the crystallinity determinations by X-ray powder diffraction and DSC confirmed the amorphous state of the poorly soluble drug rutin within the paper. Subsequently prepared tablets confirmed in the characterization according to Pharm. Eur. Within the in vitro drug release, a 10-fold faster drug release compared to the bulk-material rutin was found. The amorphous state within the compressed tablets was confirmed again by X-ray powder diffraction and DSC. As tablets made from paper could not easily be



produced on an industrial scale, the production of pellets showed a possible optimization of the manufacturing process. However, production of pellets as a possible scale-up method is very complex, since the smartFilm® production would have to be transferred to the pelleting process. This is time consuming and would have to be done and reviewed individually for each individual drug, because for each drug other solvents could be considered and have to be checked. Furthermore, the drug loading in the fluidized bed is still inefficient and currently leads to a high loss of active ingredient. In addition, probably due to the very humid production conditions during pellet production, the amorphous state could not be secured and possible crystallization of the drug would occur. For these reasons, it was decided to mill 40 mg of rutin-loaded smartFilms® into powder by means of a ball mill. The powder mixtures produced were tested for their size by microscopic examination and a sieving tower. In this case, a mean diameter of the powder particles of about 80 µm was found. In order to increase the flow rate of the powder, by adding 0.3% of Aerosil® 200 as glidants, significant flow rate improvements were noted. Then the optimized powder was automatically pressed into tablets by a single punch tablet press. The prepared tablets met the requirements of the Pharm. Eur. During drug release, a delayed disintegration and thus a delayed dissolution of the active was observed. Therefore, an addition of disintegrants was recommended. A subsequent crystallinity determination by X-ray powder diffraction and DSC confirmed the amorphous behavior of rutin within the smartFilm®-powder as well as within the produced tablet after automated production. Although high energy input and temperatures during powder and tablet production occur due to mechanical stress, the amorphous state of rutin within the paper could be obtained. Stability testing of the tablets by X-ray powder diffraction was able to demonstrate preservation of the amorphous state for at least three months.

## 7 Literaturverzeichnis

- Ahmad Bhawani, S. *et al.* (2015), Spectrophotometric Analysis of Caffeine. *Int J Anal Chem* **2015**(6), 1–7.
- Aktories, K.; W. Forth (2013), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 11. Auflage, Elsevier Urban & Fischer, München.
- Alonzo, D. E. *et al.* (2010), Understanding the behavior of amorphous pharmaceutical systems during dissolution. *Pharm Res* **27**(4), 608–618.
- Amidon, G. E. and M. E. Houghton (1995a), The effect of moisture on the mechanical and powder flow properties of microcrystalline cellulose. *Pharm Res* **12**(6), 923–929.
- Amidon, G. L. *et al.* (1995b), A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* **12**(3), 413–420.
- Andronis, V. and G. Zografi (1997), Molecular mobility of supercooled amorphous Indomethacin, determined by dynamic mechanical analysis. *Pharm Res* **14**(4), 410–414.
- Babu, N. Jagadeesh and A. Nangia (2011), Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. *Cryst Growth Des* **11**(7), 2662–2679.
- Bajorath, J. (2002), Integration of virtual and high-throughput screening. *Nat Rev Drug Discov* **1**, 882 EP –.
- Bansal, P. *et al.* (2010), Multivariate statistical analysis of X-ray data from cellulose: a new method to determine degree of crystallinity and predict hydrolysis rates. *Bioresour Technol* **101**(12), 4461–4471.
- Batel, W. (1971), Einführung in die Korngrößenmeßtechnik, Korngrößenanalyse Kennzeichnung von Korngrößenverteilungen Oberflächenbestimmung, Probenahme Staubmeßtechnik, 3. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Bauer, K.-H.; K.-H. Frömming *et al.* (2017), Pharmazeutische Technologie, Mit Einführung in Biopharmazie und Biotechnologie. Unter Mitarbeit von Bernhard C. Lippold, Christel Müller-Goymann und Rolf Schubert, 10. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Bauer-Brandl, A.; W. A. Ritschel (2012), Die Tablette, Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, 3. Auflage, Editio Cantor Verlag, Aulendorf.
- Beckett, S. T. *et al.* (2006), DSC study of sucrose melting. *Carbohydr. Res.* **341**(15), 2591–2599.
- Beyer, C. and J. Maasz (1987), Röntgendiffraktometrie in der Pharmazie. *Pharmazie in unserer Zeit* **16**(1), 12–29.
- Bhatnagar, P. *et al.* (2014), Solid dispersion in pharmaceutical drug development: from basics to clinical applications. *Curr Drug Deliv* **11**(2), 155–171.

- Bibby, B. G. *et al.* (1986), Oral food clearance and the pH of plaque and saliva. *J Am Dent Assoc* **112**(3), 333–337.
- biomo pharma GmbH (2019), Rutinion® 50 mg, online verfügbar unter:  
<https://biomopharma.biomoaktiv.de/wp-content/uploads/biomo/pdf/gi/GI-Rutinion%2050-080408.pdf>. zuletzt aktualisiert am 15.01.19.
- Blechschiidt, J. (2013), Papierverarbeitungstechnik, 1. Auflage, Carl Hanser Verlag, München.
- Bleicher, K. H. *et al.* (2003), Hit and lead generation: beyond high-throughput screening. *Nat Rev Drug Discov* **2**, 369–378.
- Borchardt-Ott, W.; H. Sowa (2013), Kristallographie, Eine Einführung für Naturwissenschaftler, 8. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Bragg, W. L. (1929), The diffraction of short electromagnetic waves by a crystal. *Scientia* **23**(45), 153.
- Breitenbach, J. (2002), Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *Eur J Pharm Biopharm* **54**(2), 107–117.
- Broadhead, J. *et al.* (1992), The spray drying of pharmaceuticals. *Drug Dev Ind Pharm* **18**(11–12), 1169–1206.
- Brunauer, S. *et al.* (1938), Adsorption of gases in multimolecular layers. *J Am Chem Soc* **60**(2), 309–319.
- Bruni, G. *et al.* (2013), Preparation and physicochemical characterization of acyclovir cocrystals with improved dissolution properties. *J Pharm Sci* **102**(11), 4079–4086.
- Butler, J. M. and J. B. Dressman (2010), The developability classification system: application of biopharmaceutics concepts to formulation development. *J Pharm Sci* **99**(12), 4940–4954.
- Chamarthy, S. Prasanth and R. Pinal (2008), The nature of crystal disorder in milled pharmaceutical materials. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* **331**(1–2), 68–75.
- Chieng, N. *et al.* (2011), An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. *J Pharm Biomed Anal* **55**(4), 618–644.
- Chiou, W. L. and S. Riegelman (1971), Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J Pharm Sci* **60**(9), 1281–1302.
- Clas, S.-D. *et al.* (1999), Differential scanning calorimetry: applications in drug development. *Pharm Sci Technolo Today* **2**(8), 311–320.
- Craig, D. *et al.* (1999), The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems. *Int J Pharm* **179**(2), 179–207.
- Craye, G. *et al.* (2015), Characterization of amorphous and co-amorphous simvastatin formulations prepared by spray drying. *Molecules* **20**(12), 21532–21548.

- Cronk, D. (2013), High-throughput screening, Drug discovery and development, Technology in transition, Churchill Livingstone/Elsevier, Edinburgh, 95–117.
- Crouter, A. and L. Briens (2014), The effect of moisture on the flowability of pharmaceutical excipients. *AAPS PharmSciTech* **15**(1), 65–74.
- da Costa, E. Moreira *et al.* (2002), Thermal characterization of the quercetin and rutin flavonoids. *Thermochimica Acta* **392-393**, 79–84.
- Dahan, A. *et al.* (2009), Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs. *AAPS J* **11**(4), 740–746.
- Démuth, B. *et al.* (2015), Downstream processing of polymer-based amorphous solid dispersions to generate tablet formulations. *Int J Pharm* **486**(1-2), 268–286.
- Di, L. *et al.* (2012), Bridging solubility between drug discovery and development. *Drug Discov Today* **17**(9-10), 486–495.
- DIN EN ISO 534:2012-02, Papier und Pappe - Bestimmung der Dicke, der Dichte und des spezifischen Volumens, Beuth Verlag GmbH, Berlin.
- dm-drogerie markt GmbH + Co. KG (2019), Saugstark & Sicher: das praktische Küchentuch für Ihren Haushalt, online verfügbar unter: <https://www.dm.de/dm-marken/saugstark-und-sicher/>, zuletzt geprüft am 02.02.19.
- Dressman, J. B. *et al.* (2001), The BCS: Where do we go from here? *Pharm Tech* **25**, 68–76.
- Duan, R. L. *et al.* (2011), Mixed micelles loaded with silybin-polyene phosphatidylcholine complex improve drug solubility. *Acta Pharmacol Sin* **32**(1), 108–115.
- Duggirala, N. K. *et al.* (2016), Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines. *Chem Commun* **52**(4), 640–655.
- Edueng, K. *et al.* (2017), Mechanism-based selection of stabilization strategy for amorphous formulations: Insights into crystallization pathways. *J Control Release* **256**, 193–202.
- Einfal, T. *et al.* (2013), Methods of amorphization and investigation of the amorphous state. *Acta pharmaceut* **63**(3), 305–334.
- Escandar, G. M. and L. F. Sala (1991), Complexing behavior of rutin and quercetin. *Can J Chem* **69**(12), 1994–2001.
- Evonik Industries AG (2019a), Film coating for immediate release, online verfügbar unter: <https://healthcare.evonik.com/product/health-care/en/products/pharmaceutical-exipients/immediate-release/>, zuletzt geprüft am 15.01.19.
- Evonik Industries AG (2019b), Oral Drug Delivery Solutions, online verfügbar unter: [https://healthcare.evonik.com/product/health-care/downloads/evonik\\_oral\\_drug\\_delivery\\_solutions\\_brochure.pdf](https://healthcare.evonik.com/product/health-care/downloads/evonik_oral_drug_delivery_solutions_brochure.pdf). zuletzt aktualisiert am 05.02.19.

- Fahr, A. and X. Liu (2007), Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs. *Expert Opin Drug Deliv* **4**(4), 403–416.
- Fahrmeir, L.; C. Heumann et al. (2016), Statistik, Der Weg zur Datenanalyse, 8. Auflage, Springer Spektrum, Berlin Heidelberg.
- Fischer, T. W. et al. (2007), Effect of caffeine and testosterone on the proliferation of human hair follicles in vitro. *Int J Dermatol* **46**(1), 27–35.
- Fisher, R. A. (1993), Statistical Methods for Research Workers, Breakthroughs in statistics, Springer, New York, Berlin, 66–70.
- Fix, I. (2004), Anwendungen der quantitativen Röntgendiffraktometrie (QXRD) in der pharmazeutischen Analytik. Dissertation. Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn.
- French, A. D. and M. Santiago Cintrón (2013), Cellulose polymorphy, crystallite size, and the Segal Crystallinity Index. *Cellulose* **20**(1), 583–588.
- Fridgeirsdottir, G. A. et al. (2016), Support tools in formulation development for poorly soluble drugs. *J Pharm Sci* **105**(8), 2260–2269.
- Gao, Y. et al. (2016), Effect of pore size of three-dimensionally ordered macroporous chitosan-silica matrix on solubility, drug release, and oral bioavailability of loaded-nimodipine. *Drug Dev Ind Pharm* **42**(3), 464–472.
- Ghadi, R. and N. Dand (2017), BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. *J Control Release* **248**, 71–95.
- Ghorab, M. K. et al. (2014), Water-solid interactions in amorphous maltodextrin-crystalline sucrose binary mixtures. *Pharm Dev Technol* **19**(2), 247–256.
- Gould, P. L. (1986), Salt selection for basic drugs. *Int J Pharm* **33**(1-3), 201–217.
- Gozzo, F. (2019), Quantitative phase analysis with diffraction methods, online verfügbar unter: <http://www.icdd.com/assets/ppxrd/presentations/13/PPXRD-13-Gozzo.pdf>. zuletzt aktualisiert am 15.01.19.
- Greco, K. and R. H. Bogner (2010), Crystallization of amorphous indomethacin during dissolution: effect of processing and annealing. *Mol Pharm* **7**(5), 1406–1418.
- Hammad, M. A. and B. W. Müller (1998), Increasing drug solubility by means of bile salt-phosphatidylcholine-based mixed micelles. *Eur J Pharm Biopharm* **46**(3), 361–367.
- Hancock, B. C. and C. R. Dalton (1999), The effect of temperature on water vapor sorption by some amorphous pharmaceutical sugars. *Pharm Dev Technol* **4**(1), 125–131.
- Hancock, B. C. and M. Parks (2000), What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? *Pharm Res* **17**(4), 397–404.

- Hancock, B. C. and G. Zografi (1993), The use of solution theories for predicting water vapor absorption by amorphous pharmaceutical solids: a test of the Flory-Huggins and Vrentas models. *Pharm Res* **10**(9), 1262–1267.
- Hancock, B. C. and G. Zografi (1994), The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids. *Pharm Res* **11**(4), 471–477.
- Hancock, B. C. and G. Zografi (1997), Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *J Pharm Sci* **86**(1), 1–12.
- Hertzberg, R. P. and A. J. Pope (2000), High-throughput screening: new technology for the 21st century. *Curr Opin Chem Biol* **4**(4), 445–451.
- Hilfiker, R.; M. von Raumer (2019), Polymorphism in the pharmaceutical industry, Solid form and drug development, Weinheim, Germany.
- Hisada, N. *et al.* (2016), Characterizing the dissolution profiles of supersaturable salts, cocrystals, and solvates to enhance in vivo oral absorption. *Eur J Pharm Biopharm* **103**, 192–199.
- Hoei, Y. *et al.* (1992), A lattice treatment of crystalline solvent-amorphous polymer mixtures on melting point depression. *J. Phys. Chem.* **96**(26), 10584–10586.
- Höhne, G. W. H.; W. F. Hemminger *et al.* (2003), Differential scanning calorimetry, 2nd edition, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Ilić, I. *et al.* (2009), The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Dev Ind Pharm* **35**(10), 1271–1280.
- Iqbal, B. *et al.* (2011), Recent advances and patents in solid dispersion technology. *Recent Pat Drug Deliv Formul* **5**(3), 244–264.
- ISO 15901-2:2006-12, Porengrößenverteilung und Porosimetrie von Stoffen - Bewertung mittels Quecksilberporosimetrie und Gasadsorption - Teil 2: Meso- und Makroporenanalyse mittels Gasadsorption, Beuth Verlag GmbH, Berlin.
- ISO 3310-1:2016, Analysensiebe - Technische Anforderungen und Prüfung - Teil 1: Analysensiebe mit Metalldrahtgewebe, Beuth Verlag GmbH, Berlin.
- ISO 9277:2010, Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Festkörpern mittels Gasadsorption - BET-Verfahren, Beuth Verlag GmbH, Berlin.
- Karmwar, P. *et al.* (2011), Investigation of properties and recrystallisation behaviour of amorphous indomethacin samples prepared by different methods. *Int J Pharm* **417**(1-2), 94–100.
- Keck, C. M. and R. H. Müller (2006), Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenisation. *Eur J Pharm Biopharm* **62**(1), 3–16.
- Khadka, P. *et al.* (2014), Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian J Pharm* **9**(6), 304–316.

- Kim, M. S. *et al.* (2013), Enhanced solubility and oral absorption of sirolimus using D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol succinate micelles. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* **41**(2), 85–91.
- Knopp, M. Manne *et al.* (2015), Comparative study of different methods for the prediction of drug-polymer solubility. *Mol Pharm* **12**(9), 3408–3419.
- Knoth, D. *et al.* (2019), Terahertz Spectroscopy in pharmaceutical sciences – Crystallinity investigation of smartFilms®, European Conference on Pharmaceutics, Bologna/Italy, 25th - 26th March.
- Ku, M. Sherry and W. Dulin (2012), A biopharmaceutical classification-based Right-First-Time formulation approach to reduce human pharmacokinetic variability and project cycle time from First-In-Human to clinical Proof-Of-Concept. *Pharm Dev Technol* **17**(3), 285–302.
- Kumar, S. and S. K. Gupta (2013), Pharmaceutical solid dispersion technology: a strategy to improve dissolution of poorly water-soluble drugs. *Recent Pat Drug Deliv Formul* **7**(2), 111–121.
- Laitinen, R. *et al.* (2013), Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. *Int J Pharm* **453**(1), 65–79.
- Lemke, S. (2017), Cellulosebasierte Filme (smartFilms®) als alternative orale oder perorale Applikationsform; Herstellung und Prüfung. Dissertation. Freie Universität Berlin, Berlin.
- Lemke, S. *et al.* (2017), Cellulosefaserbasierte Trägermatrices (smartFilms) zur Applikation von Inhaltsstoffen sowie deren Herstellung." Deutsche Patentanmeldung DE102016000541A1.
- LFA Machines Oxford LTD (2019), Desktop Tablettenpressen, online verfügbar unter: <https://www.lfatabletpresses.com/de/products/desktop-tablettenpressen>, zuletzt geprüft am 28.01.19.
- Li, Y. *et al.* (2000), In situ dehydration of carbamazepine dihydrate: a novel technique to prepare amorphous anhydrous carbamazepine. *Pharm Dev Technol* **5**(2), 257–266.
- Lipinski, C. A. *et al.* (1997), Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* **23**(1-3), 3–25.
- Lipinski, C. A. (2000), Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J Pharmacol Toxicol Methods* **44**(1), 235–249.
- Liu, J. (2006), Physical characterization of pharmaceutical formulations in frozen and freeze-dried solid states: techniques and applications in freeze-drying development. *Pharm Dev Technol* **11**(1), 3–28.
- Liu, L. X. *et al.* (2008), Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders. *Int J Pharm* **362**(1-2), 109–117.

- Loftsson, T. and M. E. Brewster (2010), Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *J Pharm Pharmacol* **62**(11), 1607–1621.
- Loftsson, T. and M. E. Brewster (2011), Pharmaceutical applications of cyclodextrins: effects on drug permeation through biological membranes. *J Pharm Pharmacol* **63**(9), 1119–1135.
- Malvern Panalytical (2019), Kleinwinkel-Röntgenstreuung (SAXS), online verfügbar unter: <https://www.malvernpanalytical.com/de/products/technology/xray-scattering/small-angle-x-ray-scattering>, zuletzt geprüft am 24.02.19.
- Manach, C. *et al.* (2005), Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr* **81**(1), 230–242.
- Markl, D. *et al.* (2018), Characterisation of pore structures of pharmaceutical tablets: A review. *Int J Pharm* **538**(1-2), 188–214.
- Mauludin, R. *et al.* (2009a), Development of an oral rutin nanocrystal formulation. *Int J Pharm* **370**(1-2), 202–209.
- Mauludin, R. *et al.* (2009b), Kinetic solubility and dissolution velocity of rutin nanocrystals. *Eur J Pharm Sci* **36**(4-5), 502–510.
- Mellaerts, R. *et al.* (2008), Ordered mesoporous silica induces pH-independent supersaturation of the basic low solubility compound itraconazole resulting in enhanced transepithelial transport. *Int J Pharm* **357**(1-2), 169–179.
- Merisko-Liversidge, E. and G. G. Liversidge (2008), Drug nanoparticles: formulating poorly water-soluble compounds. *Toxicol Pathol* **36**(1), 43–48.
- Merisko-Liversidge, E. and G. G. Liversidge (2011), Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: a perspective on formulating poorly-water soluble compounds using wet media milling technology. *Adv Drug Deliv Rev* **63**(6), 427–440.
- Mishra, D. K. *et al.* (2015), Amorphous solid dispersion technique for improved drug delivery: basics to clinical applications. *Drug Deliv Transl Res* **5**(6), 552–565.
- Möschwitzer, J. (2012), Das biopharmazeutische Klassifizierungssystem (BCS), Moderne Arzneiformen & Pharmazeutische Technologie, online verfügbar unter: <http://pharmazie-lehrbuch.de/ilb12/kapitel/4.1.2012.pdf>, zuletzt geprüft am 21.01.19.
- Müller, R. H. *et al.* (2011), State of the art of nanocrystals-special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery. *Eur J Pharm Biopharm* **78**(1), 1–9.
- Müller, R. H. and C. M. Keck (2012), Twenty years of drug nanocrystals: where are we, and where do we go? *Eur J Pharm Biopharm* **80**(1), 1–3.
- Murdande, S. B. *et al.* (2010), Solubility advantage of amorphous pharmaceuticals: I. A thermodynamic analysis. *J Pharm Sci* **99**(3), 1254–1264.



- Mutschler, E.; G. Geisslinger et al. (2013), Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie, 10. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Mylan dura GmbH (2019), Coffeinum® N 0,2 g, online verfügbar unter: <http://mylan-dura-pro.de/praeperate/>, zuletzt geprüft am 15.01.19.
- Naderi, M. (2015), Surface Area: Brunauer-Emmett-Teller (BET), Progress in Filtration and Separation, Elsevier, 585–608.
- NCBI. PubChem Compound Database (2019a), Caffeine, CID=2519, online verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2519>, zuletzt geprüft am 15.01.19.
- NCBI. PubChem Compound Database (2019b), Rutin, CID=5280805, online verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280805>, zuletzt geprüft am 15.01.19.
- Noyes, A. A. and W. R. Whitney (1897), The rate of solution of solid substances in their own solutions. *J Am Chem Soc* **19**(12), 930–934.
- Pan, X. et al. (2008), Increasing the dissolution rate of a low-solubility drug through a crystalline-amorphous transition: a case study with indomethacin [correction of indomethacin]. *Drug Dev Ind Pharm* **34**(2), 221–231.
- Park, S. et al. (2010), Cellulose crystallinity index: measurement techniques and their impact on interpreting cellulase performance. *Biotechnol Biofuels* **3**, 10.
- Parvataneni, D. M. et al. (2013), Microparticles-entrapped micelles: a novel delivery system to improve solubility and dissolution rate of poorly water-soluble valsartan. *J Microencapsul* **30**(8), 805–816.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Europäisches Arzneibuch, 8. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Gereinigtes Wasser, Deutscher Apotheker Verlag, S. 5248–5251.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Methode 2.9.1, Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln, Deutscher Apotheker Verlag, S. 413–415.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Methode 2.9.3, Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen, Deutscher Apotheker Verlag, S. 416–424.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Methode 2.9.5, Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen, Deutscher Apotheker Verlag, S. 427.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Methode 2.9.6, Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen, Deutscher Apotheker Verlag, S. 427–428.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Methode 2.9.7, Friabilität von nicht überzogenen Tabletten, Deutscher Apotheker Verlag, S. 428–429.

- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Methode 2.9.8, Bruchfestigkeit von Tabletten, Deutscher Apotheker Verlag, S. 429.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Methode 2.9.16, Fließverhalten, Deutscher Apotheker Verlag, S. 438–439.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Methode 2.9.26, Bestimmung der spezifischen Oberfläche durch Gasadsorption, Deutscher Apotheker Verlag, S. 466–470.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Methode 2.9.33, Charakterisierung kristalliner und teilweise kristalliner Feststoffe durch Röntgenpulverdiffraktometrie, Deutscher Apotheker Verlag, S. 481–487.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Methode 2.9.34, Schütt- und Stampfdichte von Pulvern, Deutscher Apotheker Verlag, S. 487–491.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Methode 2.9.36, Fließverhalten von Pulvern, Deutscher Apotheker Verlag, S. 491–495.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Methode 2.9.37, Optische Mikroskopie, Deutscher Apotheker Verlag, S. 496–498.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Methode 2.9.38, Bestimmung der Partikelgrößenverteilung durch analytisches Sieben, Deutscher Apotheker Verlag, S. 498–502.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Methode 2.9.40, Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen, Deutscher Apotheker Verlag, S. 506–510.
- Pharm. Eur. 8.0 (2014), Rutosid-Trihydrat, Deutscher Apotheker Verlag, S. 4774–4776.
- Riekens, M. Klüppel *et al.* (2014), HPMC as a potential enhancer of nimodipine biopharmaceutical properties via ball-milled solid dispersions. *Carbohydr Polym* **99**, 474–482.
- Robak, J. and R. J. Gryglewski (1988), Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochem Pharmacol* **37**(5), 837–841.
- Römpp (2018), Rutin, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, online verfügbar unter: <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-18-02141>, zuletzt geprüft am 20.12.18.
- Rouquerol, F.; J. Rouquerol *et al.* (1999), Adsorption by powders and porous solids, Principles, methodology, and applications, 1. Auflage, Academic Press, San Diego.
- Rouquerol, J. *et al.* (1994), Recommendations for the characterization of porous solids (Technical Report). *Pure Appl Chem* **66**(8), 1739–1758.
- Rowe, R. C. (2009), Handbook of pharmaceutical excipients, 6. Auflage, APhA Pharmaceutical Press, London.
- Sanofi SA (2019), Thomapyrin®, online verfügbar unter: <https://www.thomapyrin.de/produkte/thomapyrin-classic#wirkung-anwendung>, zuletzt geprüft am 15.01.19.

- Santos, H. A. *et al.* (2011), Multifunctional porous silicon for therapeutic drug delivery and imaging. *Curr Drug Discov Technol* **8**(3), 228–249.
- Santos, H. A. (2012), Porous-based biomaterials for tissue engineering and drug delivery applications. *Biomatter* **2**(4), 237–238.
- Santos, H. A. and J. Hirvonen (2012), Nanostructured porous silicon materials: potential candidates for improving drug delivery. *Nanomedicine* **7**(9), 1281–1284.
- Schubert, H. (1979), Grundlagen des Agglomerierens. *Chemie Ingenieur Technik* **51**(4), 266–277.
- Schwabe, L. (2012a), Röntgendiffraktometrie, Moderne Arzneiformen & Pharmazeutische Technologie, online verfügbar unter: <http://pharmazie-lehrbuch.de/kapitel/3-4.pdf>, zuletzt geprüft am 15.01.19.
- Schwabe, L. (2012b), Thermoanalyse, Moderne Arzneiformen & Pharmazeutische Technologie, online verfügbar unter: <http://pharmazie-lehrbuch.de/kapitel/3-5.pdf>, zuletzt geprüft am 15.01.19.
- Serajuddin, A. T. M. (2007), Salt formation to improve drug solubility. *Adv Drug Deliv Rev* **59**(7), 603–616.
- Serno, P.; P. Kleinebudde *et al.* (2016), Granulieren, Grundlagen, Verfahren, Formulierungen, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag, Aulendorf.
- Serwanis, S. F. *et al.* (1998), Study of the flowability and compactibility of some types of vivapur®. *Pharmazie* **53**(12), 881–882.
- Shah, B. *et al.* (2006), Analytical techniques for quantification of amorphous/crystalline phases in pharmaceutical solids. *J Pharm Sci* **95**(8), 1641–1665.
- Sing, K. S. W. (1985), Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity (Recommendations 1984). *Pure Appl Chem* **57**(4), 603–619.
- Solovchenko, A. (2010), Screening Pigments: General Questions, Photoprotection in plants, Springer, Berlin, Heidelberg, 9–31.
- Speakman, S. A. (2018a), Introduction to X-ray powder diffraction data analysis, online verfügbar unter: <http://prism.mit.edu/xray/introduction%20to%20xrp%20data%20analysis.pdf>, zuletzt geprüft am 23.01.19.
- Speakman, S. A. (2018b), Profile fitting for analysis of XRPD data using HighScore Plus v3, online verfügbar unter: <http://prism.mit.edu/xray/oldsite/4%20Profile%20Fitting%20for%20Quantitative%20Analysis.pdf>, zuletzt geprüft am 23.01.19.
- STADA Arzneimittel AG (2019), Grippostad® C, online verfügbar unter: <https://www.grippostad.de/produkte/grippostad-c-hartkapseln>, zuletzt geprüft am 15.01.19.

- Staniforth, J. (2002), Powder flow, The Science of Dosage Form Design, Churchill Livingstone, Edinburgh, 197–210.
- Stegemann, S. *et al.* (2007), When poor solubility becomes an issue: from early stage to proof of concept. *Eur J Pharm Sci* **31**(5), 249–261.
- Stigler, S. (2008), Fisher and the 5% Level. *CHANCE* **21**(4), 12.
- Stubicar, N. *et al.* (1998), An X-ray diffraction study of the crystalline to amorphous phase change in cellulose during high-energy dry ball milling. *Holzforschung* **52**(5), 455–458.
- Takagi, T. *et al.* (2006), A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Mol Pharm* **3**(6), 631–643.
- Tang, X. and M. J. Pikal (2004), Design of freeze-drying processes for pharmaceuticals: Practical advice. *Pharm Res* **21**(2), 191–200.
- Terinte, N. *et al.* (2011), Overview on native cellulose and microcrystalline cellulose I structure studied by X-ray diffraction (WAXD): Comparison between measurement techniques. *Lenzinger Berichte* **89**, 2011, 118–131.
- Tilborg, A. *et al.* (2014), Pharmaceutical salts and cocrystals involving amino acids: a brief structural overview of the state-of-art. *Eur J Med Chem* **74**, 411–426.
- Trunschke, A. (2013), Modern Methods in Heterogeneous Catalysis Research - Surface Area and Pore Size Determination, online verfügbar unter: [http://www.fhi-berlin.mpg.de/acnew/departement/pages/teaching/pages/teaching\\_\\_wintersemester\\_\\_2013\\_2014/annette\\_trunschke\\_\\_surface\\_area\\_and\\_pore\\_analysis\\_\\_131101.pdf](http://www.fhi-berlin.mpg.de/acnew/departement/pages/teaching/pages/teaching__wintersemester__2013_2014/annette_trunschke__surface_area_and_pore_analysis__131101.pdf), zuletzt geprüft am 19.12.18.
- van Hoogevest, P. *et al.* (2011), Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs: the industrial perspective. *Expert Opin Drug Deliv* **8**(11), 1481–1500.
- Voigt, R.; A. Fahr (2010), Pharmazeutische Technologie, Für Studium und Beruf, 11. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
- Wächter, O. (2019), Die Hilfsmittel der modernen Papiererzeugung, online verfügbar unter: [https://www.iada-home.org/ta79\\_068.pdf](https://www.iada-home.org/ta79_068.pdf), zuletzt geprüft am 05.02.19.
- Wei, Q. *et al.* (2015), CapsMorph® technology for oral delivery--theory, preparation and characterization. *Int J Pharm* **482**(1-2), 11–20.
- Wölfel, E. R. (1987), Theorie und Praxis der Röntgenstrukturanalyse, Eine Einführung für Naturwissenschaftler, 3. Auflage, Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden.
- Wong, T. W. (2011), Oral fast-release solid dispersion-paradigm shift to nanoparticles. *Recent Pat Drug Deliv Formul* **5**(3), 227–243.
- Wu, C.-Y. and L. Z. Benet (2005), Predicting drug disposition via application of BCS: Transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm Res* **22**(1), 11–23.

- Yang, J. *et al.* (2008), In vitro antioxidant properties of rutin. *LWT* **41**(6), 1060–1066.
- Yassin, S. *et al.* (2015), The Disintegration Process in Microcrystalline Cellulose Based Tablets, Part 1: Influence of Temperature, Porosity and Superdisintegrants. *J Pharm Sci* **104**(10), 3440–3450.
- Yazdani, M. *et al.* (2004), The “high solubility” definition of the current FDA guidance on biopharmaceutical classification system may be too strict for acidic drugs. *Pharm Res* **21**(2), 293–299.
- Yoshioka, M. *et al.* (1994), Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature. *J Pharm Sci* **83**(12), 1700–1705.
- Yu, L. (2001), Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. *Adv Drug Deliv Rev* **48**(1), 27–42.
- Zimmermann, M. *et al.* (2018), Comparison of the performance of single punch and rotary tablet presses from different vendors. *TechnoPharm* **8**(2), 96–103.
- Zügner, S. (2002), Untersuchungen zum elastisch-plastischen Verhalten von Kristalloberflächen mittels Kraft-Eindringtiefen-Verfahren. Dissertation. Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg.

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

°	Grad
°C	Grad Celsius
AR	<i>aspect ratio</i> , Seitenverhältnis
AUC	<i>area under the curve</i> , Reflexfläche
BCS	Biopharmazeutische Klassifizierungssystem
BET-Methode	Bestimmungsmethode für spezifische Oberflächen nach S. Brunauer, P. H. Emmett und E. Teller
CI	Carr-Index
Co-K $\alpha$	Kobalt-K $\alpha$ -Strahlen
DSC	Dynamische Differenzkalorimetrie
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
g	Gramm
HF	Hausner-Faktor
Hz	Hertz
m/m	Massenanteil
mA	Milliampere
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
NV	Normalverteilung

---

Pharm. Eur.	<i>Pharmacopoea Europaea</i> , Europäisches Arzneibuch
p-Wert	Wahrscheinlichkeit-Wert
REM	Rasterelektronenmikroskop
rpm	<i>rounds per minute</i> , Runden pro Minute
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
T	Temperatur
tan	Tangens
VH	Varianzhomogenität
$\alpha$	Signifikanzniveau Alpha

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Wirkstoffbeladung von Papierausschnitten zu smartFilms® .....	5
<b>Abbildung 2:</b> Aufbau eines typischen dynamischen Differenzkalorimeters (links), modifiziert nach (Schwabe, 2012b), sowie ein Thermogramm mit unterschiedlichen Phasenzuständen (rechts)..	7
<b>Abbildung 3:</b> Schematische Darstellung der Reflexion von zwei Röntgenstrahlen unter dem Winkel $\theta$ von benachbarten Netzebenen im Abstand $d$ , modifiziert nach (Wölfel, 1987). .....	9
<b>Abbildung 4:</b> Schematische Darstellung zur Produktion von Papiertablette aus smartFilm® .....	23
<b>Abbildung 5:</b> Schematische Darstellung der Produktion von Papierpellets mit anschließender Verpressung zur Tablette. ....	29
<b>Abbildung 6:</b> Adsorptionskurve der Celluloseprobe mit schematischer Porenfüllung von Stickstoffmolekülen während der Messung, modifiziert nach (Trunschke, 2013). ....	36
<b>Abbildung 7:</b> Schematische Darstellung der Signifikanztests mit ihren Voraussetzungen. Legende sowie Testvoraussetzungen wie Normalverteilung (NV) und Varianzhomogenität (VH) (orange) und die verwendeten Signifikanzanalyseverfahren (grün). ....	43
<b>Abbildung 8:</b> Nicht beladene Tabletten aus den verschiedenen Papiersorten A: Küchenrolle, B: Taschentuch, C: Kosmetiktuch, D: Einwegwaschlappen, E: Kaffeefilter, F: Briefumschlag. ....	44
<b>Abbildung 9:</b> Zerfall einer nicht-beladenen Tablette in Wasser innerhalb von 30 s. ....	45
<b>Abbildung 10:</b> Coffein beladenen smartFilms® aus A: Taschentuch, B: Einwegwaschlappen und C: Kaffeefilter, sowie die daraus hergestellten Tabletten aus D: Taschentuch, E: Einwegwaschlappen und F: Kaffeefilter. ....	46
<b>Abbildung 11:</b> Freisetzungsprofile der unterschiedlichen Tabletten aus Papier.....	48
<b>Abbildung 12:</b> Tabletten aus Taschentuch verpresst mit unterschiedlichen Presskräften während der Herstellung. Oben: Tabletten hergestellt mit A: niedrigem Druck, B: mittlerem Druck, C: hohem Druck. Unten: dazugehörige Freisetzungsprofile der verschiedenen, verpressten Tabletten. ....	49
<b>Abbildung 13:</b> Vergleich einer nicht überzogenen zu einer überzogenen Tablette (links) sowie Querschnitt einer überzogenen Tablette (rechts). ....	51



<b>Abbildung 14:</b> Zerfall von nicht überzogenen Tabletten in Wasser (A) sowie mit Eudragit E PO überzogenen Tabletten in 0,1 M HCl (B).....	51
<b>Abbildung 15:</b> Herstellungszyklus von Pellets aus Tempo®. ....	53
<b>Abbildung 16:</b> In einem Becherglas vereinigte Pellet-Chargen (links), sowie der Überblick der produzierten Pellets (rechts). ....	54
<b>Abbildung 17:</b> Mikroskopische Vermessung von 100 Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser. ....	55
<b>Abbildung 18:</b> Messzylinder gefüllt mit Pellets bei der Bestimmung der Stampfdichte.....	57
<b>Abbildung 19:</b> Manuell hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets (links), aus < 2,8 mm gesiebten Pellets (mittig) und aus < 2,0 mm gesiebten Pellets (rechts).....	59
<b>Abbildung 20:</b> Vergleich von manuell hergestellten Tablette aus nicht gesiebten Pellets (links), aus < 2,8 mm gesiebten Pellets (mittig) und aus < 2,0 mm gesiebten Pellets (rechts). ....	59
<b>Abbildung 21:</b> Automatisiert hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets (links), aus < 2,8 mm gesiebten Pellets (mittig) und aus < 2,0 mm gesiebten Pellets (rechts). ....	61
<b>Abbildung 22:</b> Darstellung der automatisierten Verpressung von Tabletten. A: Füllung der Matrize mit Pellets aus dem Fülltrichter, B: Zurückfahren des Füllschuhs, C: Kompression durch den Oberstempel in der Matrize, D: Herausstoßen der Tablette aus der Matrize durch den Unterstempel, E: Wegstoßen der Tablette und erneute Befüllung der Matrize.....	61
<b>Abbildung 23:</b> Zerfallsprüfung von Tabletten aus Pellets innerhalb des Zerfallsprüfungstestgeräts (A) und innerhalb eines Becherglases (B). ....	63
<b>Abbildung 24:</b> Mikroskopische Vermessung von 100 Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser.....	67
<b>Abbildung 25:</b> Manuell hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets (links) und < 2,8 mm gesiebten Pellets (rechts).....	69
<b>Abbildung 26:</b> Automatisiert hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets (links) und aus < 2,8 mm gesiebten Pellets (rechts). ....	71
<b>Abbildung 27:</b> Vergleich der Bruchfestigkeiten von Tabletten, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser und Saccharose/Wasser.....	74

<b>Abbildung 28:</b> Vergleich der Zerfallszeit einer Tablette, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser (A) und mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser (B).....	74
<b>Abbildung 29:</b> Bestimmung der BET-spezifischen Oberfläche verschiedener Papiersorten. ....	78
<b>Abbildung 30:</b> Bestimmung des Gesamtporenvolumens verschiedener Papiersorten.....	79
<b>Abbildung 31:</b> Bestimmung des mittleren Porendurchmessers verschiedener Papiersorten. ...	79
<b>Abbildung 32:</b> REM-Aufnahmen von nicht-beladenen (A-F) und Coffein beladenen smartFilms® (G-L), sowie kristallines Coffein (M) unter 300-facher Vergrößerung. ....	83
<b>Abbildung 33:</b> Ergebnisse der Röntgen-Pulverdiffraktometer-Untersuchung zur Bestimmung der Kristallinität von Coffein-smartFilms® .....	84
<b>Abbildung 34:</b> Beladungsschema von Rutin-smartFilms® für die Papiergrundlage Einwegwaschlappen.....	90
<b>Abbildung 35:</b> REM-Aufnahmen des nicht-beladenen Einwegwaschlappens (A), sowie des Rutin-Bulkmaterials (B) und der Vergleich zu Rutin-smartFilms® (10 – 40 mg) (C – F). ....	92
<b>Abbildung 36:</b> Darstellung der Röntgen-Pulverdiffraktogramme der Rutin-smartFilms® in verschiedenen Beladungsreihen im Vergleich zu ihrer jeweiligen physikalischen Mischung, sowie zum nicht-beladenen Einwegwaschlappen und Rutin-Bulkmaterial. ....	93
<b>Abbildung 37:</b> Randständige Färbung des Rutin smartFilms®. Blau markiert: Messbereich für die Röntgen-Pulverdiffraktometer-Analyse von smartFilms®. ....	94
<b>Abbildung 38:</b> Röntgen-Pulverdiffraktogramme der Randbereiche von Rutin-smartFilms® in verschiedenen Beladungsreihen im Vergleich zur jeweiligen physikalischen Mischung sowie zum nicht-beladenen Einwegwaschlappen und Rutin-Bulkmaterial. ....	95
<b>Abbildung 39:</b> Manuell hergestellte Rutin smartFilm®-Tabletten.....	97
<b>Abbildung 40:</b> In-vitro Wirkstofffreisetzung von smartFilms®, Tabletten aus smartFilms® und Rutin-Bulkmaterial im Puffermedium pH 6,8 R1.....	98
<b>Abbildung 41:</b> Darstellung der Röntgen-Pulverdiffraktogramme der physikalischen Mischung im Vergleich zur Rutin-Tablette, zum Rutin-smartFilm®, zum nicht-beladenen Einwegwaschlappen und Rutin-Bulkmaterial. ....	99

<b>Abbildung 42:</b> Darstellung der Thermogramme der physikalischen Mischung im Vergleich zur Rutin-Tablette, Rutin-smartFilm®, zum nicht-beladenen Einwegwaschlappen und Rutin-Bulkmaterial.....	100
<b>Abbildung 43:</b> Gelblich gefärbte smartFilms® nach 120 min in-vitro Wirkstofffreisetzung.....	102
<b>Abbildung 44:</b> Nicht beladene Pellets (links) im Vergleich zu Rutin beladene Pellets aus der Wirbelschichter-Herstellung (rechts).....	104
<b>Abbildung 45:</b> Rutin-Celluloseflocken nach der Wirkstoffbeladung im Wirbelschichter.....	104
<b>Abbildung 46:</b> Herstellung von Rutin beladenen Pellets aus Tempo®.....	105
<b>Abbildung 47:</b> Produkte bei der Wirkstoffbeladung und Herstellung von Rutin beladenen Pellets (Bindemittel Saccharose/Wasser). Links: nicht beladenes Tempo®, mittig: Rutin beladene Celluloseflocken aus dem Wirbelschichter, rechts: Rutin beladene Pellets.....	106
<b>Abbildung 48:</b> Mikroskopische Vermessung von 100 Rutin beladene Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser.....	106
<b>Abbildung 49:</b> Automatisierte Herstellung von flachen, bi-facettierten Tabletten aus Rutin beladenen Pellets (Bindemittel Saccharose/Wasser), mit der Tablettenpresse Korsch EK0. ...	109
<b>Abbildung 50:</b> Wirkstoffbeladung von Celluloseflocken im Wirbelschichter.....	111
<b>Abbildung 51:</b> Automatisierte Herstellung von flachen, bi-facettierten Tabletten aus Rutin beladenen Pellets mit der Tablettenpresse Korsch EK0.....	112
<b>Abbildung 52:</b> Freisetzungsprofile von Rutin beladenen Pellets, Tabletten aus Rutin beladenen Pellets, sowie Rutin-Bulkmaterial.....	113
<b>Abbildung 53:</b> Darstellung der Röntgen-Pulverdiffraktogramme der verschiedenen Rutin-Formulierungen (Pellets und Tablette) im Vergleich zur physikalischen Mischung, sowie zu nicht-beladenen Pellets, Taschentuch, Saccharose- und Rutin-Bulkmaterial.....	115
<b>Abbildung 54:</b> Darstellung der Thermogramme der physikalischen Mischung im Vergleich zu Rutin beladene Pellets, Pellets mit Saccharose, Taschentuch, Saccharose-Bulkmaterial und Rutin-Bulkmaterial.....	116
<b>Abbildung 55:</b> Optimierung der Herstellung von Rutin beladenen Pellets aus Tempo® mit zusätzlichem Zerkleinerungsschritt.....	118

<b>Abbildung 56:</b> Optimierte Pelletherstellung durch Zerkleinerung von Pellets mittels Messermühle.....	118
<b>Abbildung 57:</b> Mikroskopische Vermessung von 100 Rutin beladenen Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser. ....	119
<b>Abbildung 58:</b> Größenverteilung von Rutin beladene Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser/Saccharose (links), sowie der Summenverteilungskurven mit Durchgangs- und Rückstandssumme (rechts).....	120
<b>Abbildung 59:</b> Darstellung der Fließgeschwindigkeiten von Rutin beladenen Pellets mit verschiedenen Aerosil® 200 Konzentrationen. ....	121
<b>Abbildung 60:</b> Automatisierte Herstellung von flachen, bi-facettierten Tabletten aus optimierten Rutin beladenen Pellets mit der Tablettenpresse Korsch EK0. ....	123
<b>Abbildung 61:</b> Freisetzungprofile von Rutin beladenen Pellets, Tabletten aus Rutin beladenen Pellets, sowie Rutin-Bulkmaterial.....	124
<b>Abbildung 62:</b> Rutin beladene Pellets (links), sowie mit Schwingmühle zerkleinertes Rutin Pulver aus Pellets (rechts). ....	126
<b>Abbildung 63:</b> Schwingmühle für die Herstellung von Rutin smartFilm®-Pulver. ....	128
<b>Abbildung 64:</b> Scale-up Methode für die Herstellung von Rutin-Tabletten aus smartFilm®-Pulver. ....	128
<b>Abbildung 65:</b> Darstellung der Röntgen-Pulverdiffraktogramme der verschiedenen Rutin-smartFilm®-Pulver (10 - 40 mg) im Vergleich zu ihrer jeweiligen physikalischen Mischung, sowie zum Einwegwaschlappen-Pulver und Rutin-Bulkmaterial. ....	130
<b>Abbildung 66:</b> Darstellung der Thermogramme der physikalischen Mischung im Vergleich zu den smartFilm®-Pulvern (jeweils in den Konzentrationen 10 - 40 mg), zum Einwegwaschlappen-Pulver und Rutin-Bulkmaterial. ....	131
<b>Abbildung 67:</b> Mikroskopische Analyse der Partikelgröße der Rutin smartFilm®-Pulvermischung. ....	133
<b>Abbildung 68:</b> Größenverteilung des smartFilm®-Pulvers (links), sowie der Summenverteilungskurven mit Durchgangs- und Rückstandssumme (rechts). ....	133

<b>Abbildung 69:</b> Darstellung der Fließgeschwindigkeiten von Rutin smartFilm®-Pulver mit verschiedenen Aerosil® 200 Konzentrationen.....	135
<b>Abbildung 70:</b> Darstellung der automatisierten Verpressung von Tabletten aus Rutin smartFilm®-Pulver. A: Füllen der Matrix mit Pulver aus dem Füllschuh, B: Zurückfahren des Füllschuhs und Verpressung durch den Oberstempel, C: Hochfahren des Oberstempels, D: Herausstoßen der Tablette durch den Unterstempel, E: Wegstoßen der Tablette durch den Füllschuh und erneute Befüllung .....	136
<b>Abbildung 71:</b> Automatisierte Herstellung von flachen, bi-facettierten Tabletten aus smartFilm®-Pulver mit der Tablettenpresse Korsch EKO.....	137
<b>Abbildung 72:</b> Freisetzungsprofile von smartFilm®-Pulver, Tabletten aus smartFilm®-Pulver und Rutin-Bulkmaterial. ....	138
<b>Abbildung 73:</b> In-vitro Wirkstofffreisetzung der Rutin Tablette aus smartFilm®-Pulver nach A: 5 min und B: 2 h. ....	139
<b>Abbildung 74:</b> REM-Abbildungen des Einwegwaschlappen-Pulvers (A), im Vergleich zu Rutin-Bulkmaterial (B), gemörserten smartFilm®-Tabletten (C), smartFilm®-Pulver (D) und der physikalische Mischung (E). ....	141
<b>Abbildung 75:</b> Darstellung der Röntgen-Pulverdiffraktogramme der physikalischen Mischung im Vergleich zur Tablette aus smartFilm®-Pulver, smartFilm®-Pulver, Einwegwaschlappen-Pulver und dem Rutin-Bulkmaterial.....	142
<b>Abbildung 76:</b> Darstellung der Thermogramme der physikalischen Mischung, sowie der Tablette aus smartFilm®-Pulver, smartFilm®-Pulver, Einwegwaschlappen-Pulver und dem Rutin-Bulkmaterial.....	143
<b>Abbildung 77:</b> Darstellung der Röntgen-Pulverdiffraktogramme der physikalischen Mischung im Vergleich zur Tabletten aus smartFilm®-Pulver (nach drei Monate (3 M), einem Monat (1 M), einer Woche (1 W), einem Tag (1 T)), smartFilm®-Pulver, Einwegwaschlappen Pulver und dem Rutin-Bulkmaterial. ....	145

## 8.3 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Übersicht des Biopharmazeutischen Klassifizierungssystems (BCS) von Klasse I-IV Wirkstoffen, modifiziert nach (Möschwitzer, 2012). .....	1
<b>Tabelle 2:</b> Übersicht der verschiedenen Papiermaterialien als Ausgangsstoff für Tabletten aus Papier. ....	15
<b>Tabelle 3:</b> Auflistung der chemischen und physikalischen Eigenschaften von Coffein (NCBI. PubChem Compound Database, 2019a). ....	16
<b>Tabelle 4:</b> Auflistung der chemischen und physikalischen Eigenschaften von Rutin (Pharm. Eur. 8.0, Rutosid-Trihydrat, 2014; NCBI. PubChem Compound Database, 2019b). ....	17
<b>Tabelle 5:</b> Auflistung der verwendeten Stoffe und Stoffgemische. ....	19
<b>Tabelle 6:</b> Auflistung der verwendeten Geräte.....	19
<b>Tabelle 7:</b> Auflistung der verwendeten Software. ....	21
<b>Tabelle 8:</b> Auflistung der verwendeten Verbrauchsmaterialien.....	21
<b>Tabelle 9:</b> Charakterisierung von nicht-beladenen Tabletten gemäß den Testmethoden des Pharm. Eur.....	45
<b>Tabelle 10:</b> Charakterisierung von wirkstoffbeladenen Tabletten gemäß den Testmethoden des Pharm. Eur.....	47
<b>Tabelle 11:</b> Herstellungsparameter für die Produktion von Pellets aus Papier mit dem Bindemittel Wasser.....	54
<b>Tabelle 12:</b> Partikelgrößenverteilung von 25 g Pellets (Bindemittel Wasser) durch Siebanalyse mit verschiedenen Siebgrößen.....	56
<b>Tabelle 13:</b> Bestimmung des Hausner-Faktors und des Carr-Index der drei Pelletgrößen (nicht gesiebt, < 2,8 mm und < 2,0 mm gesiebten Pellets). ....	56
<b>Tabelle 14:</b> Bestimmung der pharmazeutischen Qualität (Gleichförmigkeit der Masse, Bruchfestigkeit, Friabilität und Zerfallszeit) gemäß des Pharm. Eur. 8.0 für manuell hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets, aus < 2,8 mm gesiebten Pellets und aus < 2,0 mm gesiebten Pellets. ....	63

<b>Tabelle 15:</b> Bestimmung der pharmazeutischen Qualität (Gleichförmigkeit der Masse, Bruchfestigkeit, Friabilität und Zerfallszeit) gemäß des Pharm. Eur. 8.0 für automatisiert hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets, aus < 2,8 mm gesiebten Pellets und aus <2,0 mm gesiebten Pellets.....	64
<b>Tabelle 16:</b> Herstellungsparameter für die Produktion von Pellets aus Papier mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser.....	67
<b>Tabelle 17:</b> Partikelgrößenverteilung von 25 g Pellets hergestellt mit Bindemittel Saccharose/Wasser durch Siebanalyse.....	68
<b>Tabelle 18:</b> Bestimmung des Hausner-Faktors und Carr-Index der zwei Pelletgrößen (nicht gesiebt und < 2,8 mm gesiebte Pellets), hergestellt mit dem Bindemittel Wasser/Saccharose.	68
<b>Tabelle 19:</b> Bestimmung der pharmazeutischen Qualität gemäß des Pharm. Eur. 8.0 für manuell hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets und < 2,8 mm gesiebten Pellets. ....	72
<b>Tabelle 20:</b> Bestimmung der pharmazeutischen Qualität (Gleichförmigkeit der Masse, Bruchfestigkeit, Friabilität und Zerfallszeit) gemäß des Pharm. Eur. 8.0 für automatisiert hergestellte Tabletten aus nicht gesiebten Pellets und < 2,8 mm gesiebten Pellets. ....	73
<b>Tabelle 21:</b> Kristallinitätsbestimmung von Rutin-smartFilms® (10 – 40 mg).....	96
<b>Tabelle 22:</b> Charakterisierung von Rutin-Tabletten gemäß den Testmethoden des Pharm. Eur. ....	97
<b>Tabelle 23:</b> Partikelgrößenverteilung von 25 g Pellets durch Siebanalyse, hergestellt mit dem Bindemittel Saccharose/Wasser. ....	107
<b>Tabelle 24:</b> Bestimmung des Hausner-Faktors und Carr-Index für < 2,8 mm gesiebte Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser/Saccharose. ....	108
<b>Tabelle 25:</b> Charakterisierung von Rutin-Tabletten aus Pellets gemäß den Testmethoden des Pharm. Eur. ....	109
<b>Tabelle 26:</b> Charakterisierung von Rutin-Tabletten aus Pellets gemäß den Testmethoden des Pharm. Eur. ....	112
<b>Tabelle 27:</b> Bestimmung des Hausner-Faktors und Carr-Index für Rutin beladene Pellets, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser/Saccharose. ....	120

<b>Tabelle 28:</b> Bestimmung des Hausner-Faktors und Carr-Index für Rutin beladene Pellets mit 0,1 % Aerosil® 200, hergestellt mit dem Bindemittel Wasser/Saccharose.....	122
<b>Tabelle 29:</b> Charakterisierung von Tabletten aus Rutin beladenen Pellets gemäß den Testmethoden des Pharm. Eur.....	124
<b>Tabelle 30:</b> Charakterisierung von Rutin-Tabletten aus smartFilm®-Pulver gemäß den Testmethoden des Pharm. Eur.....	137



## 8.4 Publikationsverzeichnis

### Zeitschriftenartikel – “peer-reviewed” (2):

- Stumpf F., Keck C.M. (2018) Tablets made from paper. International Journal of Pharmaceutics 548 (2), 812–819.
- Stumpf F., Keck C. M. (2019) Tabletten aus Papier, pharmind, Pharmind 03, p. 392-402.

### Buchkapitel (1):

- Knoth, D., Eckert, R., Farida, V., Stahr, R., Hartmann, S., Stumpf, F., Pelikh, O., Keck, C.M. (2019) Nanocarrier-Based Formulations: Production and Cosmeceutic Applications, Cosmetic Formulation: Principles and Practice, Benson, H.A.E., Roberts, M.S., Leite-Silva, V.R., Walters, K.A. (eds.), CRC Press, USA, p. 333–359

### Conference Proceedings (3):

- Stumpf, F., Schröter, M., Keck, C.M. (2018) Coating tablets made from paper, 11<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (PBP), Granada/Spain, 19<sup>th</sup>–22<sup>th</sup> March, **Poster**.
- Stumpf, F., Yutong, L., Keck, C.M. (2019) Tablets made from paper – an industrially feasible approach? 3<sup>rd</sup> European Conference on Pharmaceutics, Bologna (Italy), 25<sup>th</sup>–26<sup>th</sup> March, **Poster**.
- Knoth, D., Ornik, J., Stumpf, F., Koch, M., Keck, C.M (2019) Terahertz spectroscopy for crystallinity investigations of hesperetin smartFilms®, Annual Meeting of the Controlled Release Society, Valencia (Spain), 21<sup>th</sup>–24<sup>th</sup> July, **Poster**.

### Abstracts (12):

- Stumpf, F., Ibraimi, M., Paulke, B.R., Keck, C.M. (2016) Is a particle counter an alternative to laser diffractometry? Annual Meeting of the German Pharmaceutical Society (DPhG), Munich/Germany, 4<sup>th</sup>–7<sup>th</sup> October, p. 153, **Poster**.
- Stumpf, F., Lemke, S., Müller, R.H., Keck, C.M. (2016) SmartFilms® and tablets made from paper - novel principle for the delivery of poorly soluble actives, Menopause, Andropause, Anti-Aging-Congress, Vienna/Austria, 8<sup>th</sup>–10<sup>th</sup> December, **Poster**.

- Stumpf, F., Schlüter, R.C., Keck, C.M. (2017) Tablets made from paper – is it possible? European Workshop on Particulate Systems (EWPS), Copenhagen/Denmark, 19<sup>th</sup>–20<sup>th</sup> January, **Poster**.
- Stumpf, F., Keck, C.M. (2017) Tablets made from paper - an alternative to commercial tablets? Controlled Release Society (CRS) Local Chapter Germany, Marburg/Germany, 2<sup>nd</sup>–3<sup>rd</sup> March, **Poster**.
- Stumpf, F., Keck, C.M. (2017) Tablets made from paper – influence of compression force on drug release, Controlled Release Society (CRS) Local Chapter Germany, Marburg/Germany, 2<sup>th</sup>–3<sup>th</sup> March, **Poster**.
- Stumpf, F., Keck, C.M. (2017) SmartFilm®-Tablets: A new concept for individualized oral drug delivery, 9th Polish – German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Krakow/Poland, 26<sup>th</sup>–27<sup>th</sup> May, **Poster and short oral presentation**.
- Stumpf, F., Keck, C.M. (2017) Paper tablets for individualized oral drug delivery, Engineering of Functional Interfaces (ENFI) 2017, Marburg/Germany, 28<sup>th</sup>–29<sup>th</sup> August, **Poster and short oral presentation**.
- Stumpf, F., Knoth, D., Keck, C.M. (2017) GMP – “Give me paper” oder neue Qualitätsstandards? 6<sup>th</sup> Annual Meeting House of Pharma & Healthcare, Frankfurt/Germany, 5<sup>th</sup> September, **“Science-Slam”**.
- Stumpf, F., Pinnapireddy, S.R., Bakowsky, U., Keck, C.M. (2017) Tablets made from paper – a simple method for improved drug delivery, Annual Meeting of the German Pharmaceutical Society (DPhG), Saarbrücken/Germany, 26<sup>th</sup>–29<sup>th</sup> September, **Poster and short oral presentation**.
- Stumpf, F., Bär, F., Keck, C.M. (2018) Improved oral drug delivery with rutin tablets made from paper, Controlled Release Society (CRS) Local Chapter Germany, Marburg/Germany, 1<sup>st</sup>–2<sup>nd</sup> March, p. 19, **Poster**.
- Yutong, L., Stumpf, F., Keck, C.M. (2018) Tablets made from paper – first attempts for large-scale production, Annual Meeting of the German Pharmaceutical Society (DPhG), Hamburg/Germany, 2<sup>nd</sup>–5<sup>th</sup> October, **Poster**.
- Stumpf, F., Yutong, L., Müller, R.H., Keck, C.M. (2018) Tablets made from smartFilms® - a simple but smart approach to overcome poor solubility, Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, Washington D.C. (USA), 4<sup>th</sup>–7<sup>th</sup> November, **Poster**.

**Prize (1):**

- “Science-Slam”: GMP – “Give me paper” oder neue Qualitätsstandards? (2017), 2<sup>nd</sup> place on the 6<sup>th</sup> Annual Meeting House of Pharma & Healthcare, Frankfurt/Germany, 5<sup>th</sup> September.

## 8.5 Lebenslauf

### **Persönliche Daten:**

Name:	Florian Stumpf
Geburtsdatum:	15. April 1990
Geburtsort:	Schwalmstadt
Staatsangehörigkeit:	deutsch

### **Berufliche Erfahrung:**

April 2019 – heute	QA Expert Validation & Qualification bei Fresenius Kabi Deutschland GmbH in Friedberg
April 2016 – März 2019	Doktorand an der Philipps-Universität Marburg, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
Januar 2016 – März 2019	Apotheker in der Stadt-Apotheke in Treysa
Mai 2015 – Oktober 2015	Praktisches Jahr in der Stern-Apotheke in Treysa
November 2014 – April 2015	Praktisches Jahr bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt/Main R&D LGCR Pharmaceutical Science Operations
Februar 2014 – April 2014	Werkstudent bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt/Main
Februar 2013 – April 2013	Fachabteilung: Sterilisation/Produktion

### **Ausbildung:**

April 2010 – Oktober 2015	Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität Marburg (Abschluss: 3. Staatsexamen)
August 2000 – Juni 2009	Schwalmgymnasium in Treysa (Abschluss: Abitur)

## 8.6 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Dr. Cornelia M. Keck für die interessante Themenstellung, aber auch für die stetige Unterstützung, Motivation, Ideenumsetzung und Ratschläge während der Ausarbeitung dieser Promotionsarbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Udo Bakowsky für die Übernahme des Zweitgutachtens bedanken, sowie für die Hilfe und Unterstützung während meiner Promotion.

Besonderen Dank gilt auch Prof. Dr. Maike Petersen für die Leitung der Prüfungskommission und Prof. Dr. Cornelius Krasel für die Begutachtung meiner Dissertation als Nebenfachprüfer.

Bei Dr. Klaus Harms und Radostan Riedel aus dem Fachbereich Chemie/Kristallographie bedanke ich mich für die Hilfe und die Möglichkeit der eigenständigen Probenvermessungen am Röntgen-Pulverdiffraktometer.

Bei Dr. Jens Schäfer für den technischen Support und Dr. Shashank R. Pinnapireddy für die REM-Bilder.

Meinen ehemaligen Wahlpflichtpraktikanten von der Philipps-Universität Marburg, sowie Li Yutong von der Universität Wuhan danke ich für die Unterstützung bei dieser Promotion.

Bei meinen Kollegen Abraham Abraham, Noor Almohsen, Reem Alnemari, Henriette Dietrich Ralph Eckert, Nathalie Goergen, Sharoon Griffin, Steffen Hartmann, Daniel Knoth, Charles Mohr, Olga Pelikh, Marc Schäfer, Julia Schüer, David Specht, Pascal Stahr und Sabrina Wiemann bedanke ich mich besonders für die tolle Arbeitsatmosphäre, die ständige Hilfsbereitschaft, aber auch die vielen tollen Stunden außerhalb des Labors. Zusätzlich danke ich allen Kollegen des Arbeitskreises Bakowsky für die schöne Zeit.

Ich danke meiner Freundin Isabell, meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Familie für die fortwährende Unterstützung während und neben der Promotion, für die Motivation und das immer da sein - ohne euch wäre ich nicht dort, wo ich heute bin.